

Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur
Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener
progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome
(NHL7-Studie) mit der Entität Lymphoplasmozytisches
Lymphom/Morbus Waldenström

Bendamustin-Rituximab
plus
Nachbeobachtung oder 2 Jahre
Rituximab-Erhaltungstherapie

Inauguraldissertation zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Die rechtliche Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Buches liegt ausschließlich bei dem Autor dieses Werkes.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

Private Publikation - nur für interne Zwecke !

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author.

Private publication - for internal use only !

© 2018 by The Author



gedruckt von - printed at:

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur
Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener
progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome (NHL7-
Studie) mit der Entität Lymphoplasmozytisches Lymphom/
Morbus Waldenström**

Bendamustin-Rituximab
plus
Nachbeobachtung oder 2 Jahre Rituximab-Erhaltungstherapie

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades
eines Doktors der Medizin des Fachbereiches
Medizin der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Bitá Baradaran Heravi
aus Göttingen

Gießen 2016

Aus dem Institut für Hämatologie an der Justus-Liebig-Universität Gießen

unter Leitung von Prof. Dr. med. Mathias J. Rummel

Gutachter: Prof. Dr. med. M. J. Rummel

Gutachter: Prof. Dr. med. S. Gattenlöhner

Tag der Disputation: 10.04.2018

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Einleitung | 1 |
| 1.1 | Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome | 1 |
| 1.2 | Die Makroglobulinämie Waldenström | 3 |
| 1.2.1 | Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern | 6 |
| 1.2.2 | Therapieindikation | 7 |
| 1.3 | Prognosekriterien und Risikofaktoren für den Morbus Waldenström | 8 |
| 1.4 | Therapieansätze und Studienmedikation | 10 |
| 1.4.1 | Studienmedikation Bendamustin (Ribomustin®, Levact®) | 12 |
| 1.4.1.1 | Unerwünschte Nebenwirkungen von Bendamustin | 13 |
| 1.4.2 | Weitere Behandlungsoptionen | 13 |
| 1.4.3 | Behandlung mit monoklonalen Antikörpern (Studienmedikation Rituximab (MabThera®)) | 14 |
| 1.4.3.1 | Unerwünschte Wirkungen von Rituximab | 17 |
| 1.4.3.2 | IgM Flare-Phänomen | 18 |
| 1.5 | Fragestellung zur Untersuchung | 18 |
| 2 | Studienaufbau | 20 |
| 2.1 | Untersuchungsart und Patientenrekrutierung | 20 |
| 2.2 | Patientenauswahl | 21 |
| 2.2.1 | Einschlusskriterien | 21 |
| 2.2.2 | Indikation zur Therapie | 22 |
| 2.2.3 | Ausschlusskriterien | 23 |
| 2.2.4 | Vorzeitiges Beenden der Studientherapie | 23 |
| 2.3 | Behandlungsplan | 24 |
| 2.3.1 | Verabreichung und Therapiedauer Bendamustin-Rituximab (B-R) | 24 |
| 2.3.2 | Verabreichung und Therapiedauer von Rituximab während der Erhaltung | 25 |
| 2.3.3 | Therapie bei primärer Resistenz oder Rezidiv | 25 |
| 2.3.4 | Dosisreduktion (Zellzahlen) | 25 |
| 2.3.5 | Begleittherapie | 26 |
| 2.4 | Diagnostik | 26 |
| 2.4.1 | -vor Therapiebeginn | 26 |
| 2.4.2 | -während der Therapie | 27 |
| 2.4.3 | -bei Abschluss der Therapie (Abschluss-Staging) | 27 |
| 2.4.4 | -während der Erhaltungstherapie und Nachbeobachtungsphase | 28 |

| | | |
|----------|---|-----------|
| 2.5 | Evaluation der therapeutischen Effektivität | 28 |
| 2.5.1 | Kriterien für eine komplette Remission (CR) | 28 |
| 2.5.2 | Kriterien für eine partielle Remission (PR)..... | 29 |
| 2.5.3 | Kriterien für ein „stable disease“ (SD)..... | 30 |
| 2.5.4 | Kriterien für ein Rezidiv nach kompletter bzw. eine Progression (PD, progressive disease) nach partieller Remission..... | 30 |
| 2.6 | Evaluation der Dauer des Therapieerfolges | 31 |
| 2.7 | Evaluation und Meldung der Toxizität und unerwünschter Ereignisse | 32 |
| 2.8 | Patienteninformation/Datenschutz und Ethikvotum | 33 |
| 2.9 | Statistische Verfahren | 33 |
| 3 | Ergebnisse..... | 35 |
| 3.1 | Verteilung der Patienten auf die Vergleichsarme und Therapieabbrüche während der Induktion | 35 |
| 3.2 | Patientencharakteristika | 36 |
| 3.3 | Datenanalyse der Induktionstherapie | 45 |
| 3.3.1 | Ansprechen auf die Therapie (Remissionsergebnisse)..... | 45 |
| 3.3.2 | Korrelation zwischen Remission und Patientencharakteristika | 45 |
| 3.3.3 | Remissionsergebnisse mit Bezug auf prognostische Indizes | 47 |
| 3.3.4 | Veränderung der Immunglobuline und des Hämoglobins während der Induktion | 49 |
| 3.3.5 | Hb-Verlauf während der Induktion | 51 |
| 3.3.6 | IgM-Verlauf für die Waldenström-Patienten während der Induktion..... | 52 |
| 3.3.7 | IgM-Flare bei den Waldenström-Patienten während der Induktion..... | 54 |
| 3.3.8 | Unerwünschte Ereignisse (AEs) und Toxizitäten während der Induktion | 55 |
| 3.3.9 | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) während der Induktion | 59 |
| 3.3.10 | Zweitmalignome während der Induktion | 60 |
| 3.3.11 | Folgetherapie im Zeitraum der Induktion | 61 |
| 3.4 | Datenanalyse ab Randomisation | 61 |
| 3.4.1 | Patientenfluss ab Randomisation | 61 |
| 3.4.2 | Progressionen und Tode ab Randomisation | 63 |
| 3.4.3 | Dauer des Therapieerfolges..... | 63 |
| 3.4.4 | Verlauf der Immunglobuline in den Vergleichsarmen..... | 68 |
| 3.4.5 | Unerwünschte Ereignisse (AEs) und Toxizitäten ab Randomisation | 70 |
| 3.4.6 | Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) ab Randomisation..... | 75 |
| 3.4.7 | Zweitmalignome ab Randomisation..... | 77 |
| 3.4.8 | Lymphomspezifische Folgetherapien ab Randomisation..... | 77 |

| | | |
|-----------|---|------------|
| 4 | Diskussion..... | 78 |
| 4.1 | Allgemeine Bemerkungen..... | 78 |
| 4.2 | Analyse der Induktionstherapie..... | 80 |
| 4.2.1 | Lymphknoten (LK)-Befall/Extranodalbefall und Therapieansprechen | 85 |
| 4.2.2 | Risikograd und Therapieansprechen | 86 |
| 4.2.3 | Risikograd und Progression | 86 |
| 4.3 | Analyse der Vergleichsarme, allgemeine Bemerkungen | 87 |
| 4.3.1 | Analyse der Vergleichsarme, Patientencharakteristika, IgG-Spiegel | 87 |
| 4.3.2 | Analyse der Vergleichsarme, IgA-Spiegel..... | 89 |
| 4.3.3 | Analyse der Vergleichsarme, IgM-Spiegel | 89 |
| 4.3.4 | Analyse der Vergleichsarme, infektiöse AEs..... | 91 |
| 4.3.5 | Analyse der Vergleichsarme, Hämoglobin (Hb)..... | 92 |
| 4.3.6 | Analyse der Vergleichsarme, nicht-infektiöse AEs | 92 |
| 4.4 | Abschließende Betrachtung/Fazit | 94 |
| 4.5 | Ausblick | 95 |
| 5 | Zusammenfassung | 97 |
| 6 | Summary | 99 |
| 7 | Tabellenverzeichnis | 101 |
| 8 | Abbildungsverzeichnis | 102 |
| 9 | Abkürzungsverzeichnis | 103 |
| 10 | Literaturverzeichnis | 106 |

Studiendurchführung und Erklärung zur Dissertation

Danksagung

Tabellarischer Lebenslauf

1 Einleitung

Maligne Lymphome definieren sich als bösartige Erkrankungen des lymphatischen Systems. Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) mit einem 90 prozentigem Anteil und Hodgkin-Lymphome (HL) mit einem 10 prozentigem Anteil repräsentieren dabei die beiden Hauptgruppen der malignen Lymphome, wobei den NHL verschiedene Subtypen untergeordnet sind [Shankland et al. 2012]. Die neoplastischen Zellen des HL unterscheiden sich von denen der NHL durch die charakteristischen Reed-Sternberg-Zellen, polynukleäre Zellen, die durch die Verschmelzung mehrerer Hodgkin-Zellen entstanden sind. Gehört das HL dank optimierter Chemo- und/oder Radiotherapie mit zu den am besten therapierbaren bösartigen Erkrankungen [Skarin 1996], so sind die Ansprechraten beim NHL in Abhängigkeit vom Subtyp ungünstiger.

1.1 Klassifikation der Non-Hodgkin-Lymphome

NHL stellen weltweit die achthäufigste Neoplasie bei Männern und zehnthäufigste Neoplasie bei Frauen dar und treten vermehrt in entwickelten Ländern wie den USA und Europa auf [Ferlay et al. 2013]. In Deutschland lag im Jahre 2012 die jährliche Rate der Neuerkrankungen durch NHL pro 100.000 Einwohner bei 15,4 bei Männern und 11,0 bei Frauen; die Mortalitätsrate lag im selben Jahr bei 5,5 bei Männern und 3,3 bei Frauen [Robert Koch-Institut 2015].

NHL gehen zu 80-85% von B-Lymphozyten, zu 15-20% von T-Lymphozyten sowie selten auch von natürlichen Killerzellen aus und bilden so eine sehr heterogene Gruppe [Zelenetz et al. 2011]. Die Einteilung der unterschiedlichen Erkrankungstypen gestaltete sich lange Zeit als schwierig. Die Begriffe "hoher und niedriger Malignitätsgrad" zur Differenzierung zwischen hoch malignen Lymphomen mit "blastischen" Zellen und niedrig malignen Lymphomen mit einer "zytischen" Morphologie erwies sich als recht unzuverlässig, da die begriffliche Zuordnung nicht immer mit dem klinischen Verlauf korrelierte [Harris 1997].

Mit zunehmender Aufklärung der zellulären Zusammensetzung des lymphatischen Gewebes und mit der weiteren Entwicklung von Methoden, mit denen die verschiedenen Zellarten des lymphatischen Systems zuverlässig unterschieden werden konnten, wurden neue Ansätze für eine genauer differenzierte Klassifikation entwickelt [Coupland et al. 2000a]. Zudem wurden neue Entitäten erkannt, die noch nicht in den

bisherigen Klassifikationen berücksichtigt wurden. 1994 wurde die „Revised European-American Lymphoma Classification“ (R.E.A.L) von der „International Lymphoma Study Group“ (ILSG) als Klassifikation der lymphoiden Neoplasien veröffentlicht [Berard und Hutchison 1997; Harris 1997], mit einer Unterteilung der Tumorentitäten in folgende drei Gruppen: 1. B-Zell-Neoplasie, 2. T-Zell- und Natürliche Killerzell-Neoplasie, 3. Hodgkin-Neoplasie [Harris 1997].

Kurze Zeit später wurde die „World Health Organization“ (WHO) - Klassifikation für hämatopoetische und lymphoide Neoplasien international eingeführt. Die WHO-Klassifikation basiert wie die R.E.A.L.-Klassifikation neben den zytomorphologischen auch auf immunophänotypischen, klinischen und genetischen Merkmalen und ist weltweit von den Hämato-/Onkologen und Pathologen zur Vereinfachung der Kommunikation im Hinblick auf Therapiemöglichkeiten für lymphoproliferative Erkrankungen und hämatologische Neoplasien akzeptiert. Die WHO-Klassifikation wird als sich „entwickelnde Klassifikation“ regelmäßig überarbeitet [Harris et al. 1999], [Uppenkamp und Feller 2002].

Die zuletzt im Jahre 2008 aktualisierte WHO-Klassifikation hat sich zwar in den letzten 8 Jahren weiter entwickelt, für den klinischen Alltag sind ältere Klassifikationsschemata immer noch gebräuchlich. Die Einteilung der NHL nach der WHO erfolgt nach folgenden Prinzipien: 1. nach der Linienzugehörigkeit (B-oder T-Zell-Lymphome) und 2. nach der Klinik bzw. nach dem Differenzierungsgrad (s. Tabelle 1) [Swerdlow et al. 2016]. Die indolente (niedrigmaligne) Gruppe macht ca. 70% aller NHL aus. Histologisch handelt es sich vor allem um kleine, reife Lymphozyten (zytisch), während bei den aggressiven (hochmalignen) Formen (ca. 30% aller NHL) große, unreife Zellen (blastisch) vorherrschen [Coupland et al. 2000b; Anagnostopoulos und Stein 2000].

Tabelle 1: Kurzgefasste WHO-Klassifikation der NHL [Swerdlow et al. 2016]

| B-Zell-Ursprung | T-und NK-Zell-Ursprung |
|--|--|
| indolent | |
| Chronische lymphozytische Leukämie (CLL)* | Kutane T-Zell-Lymphome Mycosis fungoides Sézary Syndrom |
| Haarzell-Leukämie* | |
| Marginalzonen-Lymphom* | |
| Splenisches Marginalzonenlymphom Extranodales (MALT-B-Zell) Lymphom | Leukämie großer granulärer Lymphozyten, vom T- und NK- Zell Typ |

Fortsetzung von Tabelle 1 auf der nächsten Seite

| | |
|---|---|
| Lymphoplasmozytischen Lymphom* | Chronische adulte T-Zell Leukämie/ Lymphom (HTLV+) |
| Waldenström Macroglobulinämie* ¹ | |
| Follikuläres Lymphom (Grad I, II)* | |
| aggressiv | |
| B-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (B-PLL)* | T-Zell-Prolymphozyten-Leukämie (T-PLL) |
| Follikuläres Lymphom (Grad III)* | T-Zell-Lymphom vom Enteropathietyp |
| Diffus großzellige B-Zell-Lymphome | Periphere T-Zell-Lymphome |
| Mantelzell-Lymphom* | Angioimmunoblastische T-Zell-Lymphom |
| Monoklonale Gammopathie unklarer signifikanz (MGUS) ^{1, 2} | Anaplastisches großzelliges Lymphom |
| sehr aggressiv | |
| Vorläuferzell B-lymphoblastisches Lymphom | Vorläuferzell T-lymphoblastisches Lymphom |
| Burkitt-Lymphom | Adultes T-Zell Lymphom/Leukämie |
| Abkürzungen: NHL, Non-Hodgkin-Lymphom; NK, Natürliche Killerzellen; MALT, mucosa-associated lymphoid-like tissue; HTLV, humanes T-Zellleukämievirus ¹ In der aktuellen WHO-Klassifikation (2016) werden, neben (neue) Subtypen der NHL, die Waldenström Makroglobulinämie (syn. Morbus Waldenström) und die MGUS unter der B-Zell-Reihe der malignen Lymphome eigenständig aufgeführt. ² Die MGUS ist an sich keine Erkrankung, gilt aber als mögliche Vorstufe einer malignen lymphoproliferativen Erkrankung (Multiples Myelom, Morbus Waldenström, NHL). * Gekennzeichnet sind die kleinzelligen B-Zell-NHL [Coupland et al. 2000b] | |

1.2 Die Makroglobulinämie Waldenström

Der Morbus Waldenström (MW), syn. Makroglobulinämie Waldenström, ist als chronisch indolente B-Zell-lymphoproliferative Erkrankung nach den WHO-Kriterien dem lymphoplasmozytischem Lymphom (LPL) untergeordnet [Swerdlow et al. 2008; Naderi und Yang 2013]. Das LPL ist nach der WHO-Klassifikation eine B-Zell-Neoplasie vom kleinzelligen Typ. Die lymphoplasmozytoiden Zellen als Vorstufe der B-Zellen sind beim LPL entartet. Im Gegensatz zum großzelligen B-Zell-Lymphom ist es durch einen weniger aggressiven (indolenten) Verlauf charakterisiert [Anagnostopoulos und Stein 2000]. Es tritt als seltene Entität mit 1,2% der NHL auf. Das mediane Überleben liegt zwischen 5 und 6 Jahren [The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project 1997].

Ein wichtiges Merkmal der Waldenström Makroglobulinämie wie beim LPL ist die lymphoplasmozytoide Knochenmarksinfiltration. Durch die massive Einwanderung der entarteten B-Zellen in das Knochenmark werden die übrigen blutbildenden Zellen

verdrängt (aus denen sich insbesondere Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten ableiten). Der charakteristische Merkmalsunterschied zum LPL liegt in der zusätzlichen Produktion monoklonalen Immunglobulins M (IgMs) durch die neoplastisch veränderten B-Zellen (monoklonale Gammopathie) [Owen et al. 2003; Naderi und Yang 2013]. Die Erkrankung wurde entsprechend diesem Merkmal in der WHO als eine eigenständige histologische Entität betrachtet [Swerdlow et al. 2008].

Die typischen Merkmale eines MW beinhalten Symptome aufgrund von Lymphominfiltration in das Knochenmark und Organe und Symptome aufgrund von monoklonalem IgM mit Folgen durch die hohe Eiweißkonzentration im Blut. Die Vielfalt an Symptomatik lässt sich dadurch erklären, dass das IgM sich in verschiedenen Geweben absetzen kann [Dimopoulos et al. 2000].

Die typischen Merkmale eines MW beinhalten:

- Müdigkeit, bedingt durch einen Mangel an Erythrozyten (ca. zwei Drittel der Patienten).
- Anämie (ebenfalls durch eine Verdrängung der Erythrozyten bedingt).
- Erhöhte Blutungsneigung, bedingt durch einen Mangel an Thrombozyten und Bindung von Gerinnungsfaktoren durch das IgM-Paraprotein.
- unspezifische B-Symptome (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust von 10% innerhalb von 6 Monaten, Fatigue).
- Zu den Symptomen aufgrund Lymphominfiltration zählen ferner die Leukozytopenie, Lymphadenopathie (bis zu 50% der Patienten) und Organomegalie (Hepatosplenomegalie, ca. 20% der Patienten).
- Typische Folge der IgM-Überproduktion ist die Ausbildung eines Hyperviskositätssyndroms mit Folge von Mikrozirkulationsstörungen [Mullen und Wang 2007].
- Das Hyperviskositätssyndrom kann sich klinisch insbesondere durch Sehstörungen (z.B. Retinopathie), erhöhte Blutungsneigung (z.B. Schleimhautblutungen), Kopfschmerzen, Schwindel und Bewusstseinsstörungen äußern. Kardiovaskuläre Erkrankungen sind dagegen weniger üblich [Stone 2009].
- IgM assoziierte neuropathische Veränderungen (ca. ein Viertel der Patienten), Ataxie.

Eine Zusammenfassung der Symptome zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: Symptome beim LPL/MW*

| | |
|--|----------------------------------|
| Symptome aufgrund Lymphominfiltration | Zytopenie: |
| | Infekte |
| | (erhöhte) Blutungsneigung |
| | B-Symptome: |
| | Nachtschweiß |
| | Gewichtsverlust |
| | Organomegalie |
| | Lymphadenopathie |
| Symptome aufgrund Paraproteinämie (monoklonales IgM) | Hyperviskositätssyndrom: |
| | - mit Mikrozirkulationsstörungen |
| | Schleimhautblutungen |
| | Sehstörungen |
| | - mit neurologischen Störungen |
| | Bewusstseinstörungen |
| | zerebrale Hämorrhagie |
| | Kopfschmerzen |
| | Schwindel |
| | Ataxie |
| | - mit kardiovaskulären Störungen |
| | Herzinsuffizienz |
| | Kryoglobuline |
| | Kälteagglutinine |
| | Neuropathie |
| | Amyloidose |
| Abkürzungen: LPL: Lymphoplasmozytisches Lymphom, MW: Morbus Waldenström | |
| *Symptome aufgrund von Knochenmarksbefall beziehen sich auf das LPL und MW. Symptome aufgrund des monoklonalen IgM beziehen sich nur auf den MW. | |

Das „Surveillance, Epidemiology, and End Results“ (SEER) Program des „National Cancer Institute“, USA, errechnete für die Jahre 1988-2007 eine MW-Inzidenz von 3,8/100.000 Personen pro Jahr. Die Inzidenz steigt mit dem Alter und ist beim männlichen Geschlecht doppelt so hoch wie beim weiblichen. Weiße erkranken am MW häufiger als „Nicht-Weiße“ [Wang et al. 2012].

Die Ätiologie des MW ist unbekannt. Bei Verwandten ersten Grades MW-Erkrankter ist das Risiko 10-fach höher an einem MW zu erkranken, als bei familiär Nicht-Vorbelasteten [McMaster 2003]. Bei einer positiven Familienanamnese, auch hinsichtlich anderer lymphoproliferativer B-Zell-Erkrankungen, ist der MW wohl in einem früheren Lebensalter und mit einem deutlicherem Knochenmarksbefall diagnostizierbar [Treon et al. 2006].

Eine Immunschwäche jeglicher Ursache (genetisch, viral etc.) stellt ein Risikofaktor für NHL dar. Entsprechend bedeutet eine Organtransplantation aufgrund einer größeren Immunsuppression ein höheres Risiko für die Entwicklung eines NHL, als eine Bluttransfusion (insbesondere für B-CLL und Immunozytome) [Brandt et al. 1996].

Interessant ist, dass eine berufsbedingte Exposition für Pestizide das Risiko, an einem NHL zu erkranken, erhöht. Hierbei ist das Risiko für die Erkrankung an einem Immunozytom niedriger, als das für die Erkrankung an einem follikulären Lymphom [Fritschi et al. 2005].

1.2.1 Abgrenzung von anderen Krankheitsbildern

Die monoklonale Gammopathie vom IgM-Isotyp ist nicht ausschließlich auf das MW beschränkt. Die sogenannte monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) ist ebenfalls durch eine vermehrte Konzentration kompletter oder inkompletter monoklonaler Immunglobuline im Serum gekennzeichnet, wobei hier allerdings die IgM-Paraprotein-Konzentration auf $<30 \text{ g/l}$ und die Plasmazellproliferation im Knochenmark auf $<10\%$ eingeschränkt ist, bei zudem fehlender weiterer MW spezifischer Symptomatik [Hensel et al. 2007; Kyle et al. 2003a]. Im wesentlichen Unterschied zum MW tritt bei vorhandenem IgM-Paraprotein keine Knochenmarksinfiltration auf [Owen et al. 2003].

Beim asymptomatischen MW ist zwar das Knochenmark infiltriert und monoklonales IgM-Protein ist nachweisbar. Typisch ist jedoch gleichzeitig das Ausbleiben IgM spezifischer Symptomatik sowie das Fehlen der durch die Knochenmarksinfiltration verursachten Symptome [Owen et al. 2003].

Beträgt die IgM- Konzentration $\geq 30 \text{ g/l}$ und der Anteil der lymphoiden Plasmazellen im Knochenmark $\geq 10\%$, bei gleichzeitig fehlender sonstiger Symptomatik, so handelt es sich um eine „schwelende“ („smoldering“) Version des MW [Kyle 2003a; Kyle et al. 2009].

Differentialdiagnostisch ist der MW zudem von solchen IgM-assoziierten Erkrankungen zu unterscheiden, bei denen nur Folgesymptome aufgrund der IgM-Paraproteinämie auftreten, allerdings keine Knochenmarksinfiltration vorliegt [Owen et al. 2003].

Zusammengefasst führt die alleinige Produktion des monoklonalen IgM nicht zur Diagnose MW. Aufgrund der variierenden Konzentration des IgM beim MW ist keine

bestimmte Konzentration definiert, die zwischen einem MW und einer anderen lymphoproliferativen Erkrankung mit nachgewiesenem IgM-Paraprotein (s.u.) differenziert. Somit ist für die Diagnosestellung des MW jegliche monoklonale IgM-Konzentration bei gleichzeitigem Knochenmarksbefall durch lymphoplasmozytoide B-Zellen ausreichend [Dimopoulos et al. 2005].

1.2.2 Therapieindikation

Patienten mit einem asymptomatischen MW (aber auch im Falle eines IgM-MGUS oder „smoldering“ MW) werden lediglich beobachtet und nicht therapiert („Watch & Wait“-Strategie), da sie häufig über Jahre stabil bleiben. Dieses bedeutet auch, dass bei einem Rezidiv oder Progress mit Zunahme der Paraproteinämie der Patient erst behandelt wird, wenn Symptome auftreten [Dimopoulos 2000; Kyle et al. 2003b].

Im Detail ist eine Therapie des symptomatischen MW laut den Konsensempfehlungen des „II. International Workshop (IWWM-2), Athen, 2002“ [Weber et al. 2003], bestätigt im IWWM-8 [Leblond et al. 2016], indiziert bei:

- Zytopenie (Anämie: Hb <10 g/dl, Thrombopenie <100/nl, Lymphadenopathie oder Splenomegalie, B-Symptomatik).
- Hyperviskositätssyndrom
- Eine Paraproteinämie per se ist keine Therapieindikation, da diese nicht zwangsläufig mit den klinischen Symptomen korreliert [Kyle et al. 2003b].
- Niereninsuffizienz (und ggf. Urämie durch Ablagerung der IgM-Paraproteine in die Glomeruli mit nachfolgenden Schäden) [Hensel et al. 2007].
- periphere Neuropathie (bei autoantikorporale Wirkung des IgM-Paraproteins gegen die Glykoproteine im Myelin) [Lozeron und Adams 2007].
- Kryoglobulinämie (Agglutinieren der IgM-Moleküle bei Kälte mit Folge vaskulärer Erkrankungen) [Stone 2009].
- systemische Amyloidose (durch Leichtkettenablagerungen in verschiedenen Organen mit Folgen wie Leber- und Nierenversagen und v.a. einer Kardiomyopathie) [Gertz et al. 1993].

1.3 Prognosekriterien und Risikofaktoren für den Morbus Waldenström

Die Stadieneinteilung des MW erfolgt nach der Ann-Arbor-Klassifikation. Da beim MW per definitionem stets das Knochenmark befallen ist, werden alle Patienten in das Stadium IV eingeordnet. Die Ann-Arbor-Klassifikation, die lediglich das Krankheitsstadium bestimmt, wurde mit weiteren Kriterien ergänzt, die in einer retrospektiven Analyse aus dem Jahre 1993 festgelegt wurden, und so das „International Prognostic Index (IPI)- Scoring“- System definiert. Ziel war es, ein Modell für Patienten mit einem aggressiven NHL zu entwickeln, welches die Patienten entsprechend der bekannten klinischen Merkmale klassifiziert, um Patienten mit einem hohen Risikoprofil für eine mögliche alternative Therapieoption frühzeitig herauszufiltern. Das IPI-Scoring-System ist jedoch speziell für aggressive NHL erarbeitet worden und kann nur bedingt für MW-Patienten angewendet werden, da bei diesen zum Beispiel alle Patienten eine Knochenmarksinfiltration aufweisen und sich damit in einem Stadium IV (nach der Ann-Arbor-Klassifikation) befinden [Shipp et al. 1993].

Als ungünstige prognostische Faktoren gelten folgende 5 Punkte, die unter dem IPI-Score zusammengefasst werden [Shipp et al. 1993], s. Tabelle 3:

Tabelle 3: Prognosefaktoren für den IPI

| Faktoren für eine gute Prognose | Faktoren für eine schlechte Prognose |
|--|--|
| Alter ≤ 60 Jahre | Alter > 60 Jahre |
| Stadium I oder II (Ann-Arbor-Klassifikation) | Stadium III oder IV (Ann-Arbor-Klassifikation) |
| ≤ 1 extranodaler Befall | > 1 extranodaler Befall |
| PS nach ECOG < 2 | PS nach ECOG ≥ 2 |
| Normale LDH-Konzentration im Serum | Erhöhte LDH-Konzentration im Serum |
| Abkürzungen: IPI, International Prognostic Index; PS, Performance Status; ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group); LDH, Laktat-Dehydrogenase | |

Für jeden schlechten Prognosefaktor („Score“) wird 1 Punkt aufgerechnet, so dass sich eine Punkteverteilung von 0-5 Punkten ergibt: Niedriges Risiko (5-Jahres-Überlebensrate, 5-JÜR, 73%) bei einem Score von 0-1, niedrig-mittelgradiges Risiko (5-JÜR 51%) bei einem Score von 2, mittelgradig-hohes Risiko (5-JÜR 43%) bei einem Score von 3 und hohes Risiko bei einem Score von 4-5 (5-JÜR 26%).

Auf dem jährlichen Treffen der American Society of Hematology wurde im Jahre 2006 in Orlando ein System entwickelt, welches letztendlich die Behandlung des MW hinsichtlich der Prognose für die Erkrankung optimieren soll. Außerdem soll dieses speziell für den MW entwickelte „Scoring“-System dazu helfen, die vielen verschiedenen Therapieverfahren zu vergleichen.

Nach dem „International Prognostic Scoring System for Waldenström Macroglobulinemia“ (IPSSWM) gelten folgende Risikofaktoren [Morel et al. 2009]:

- **Alter >65 Jahre**
- **Hämoglobin (Hb) ≤ 11.5 g/dl**
- **Thrombozyten ≤ 100.000 / μ l**
- **$\beta 2$ -Mikroglobulin >3 mg/l**
- **Monoklonales IgM >7 g/dl**

Für jeden schlechten Prognosefaktor (Score) wird 1 Punkt aufgerechnet, so dass sich eine Punkteverteilung von 0-5 Punkten ergibt. Der Index teilt die MW-Patienten in 3 Risikogruppen ein: Niedriges Risiko (5-JÜR 87%) bei einem Score von 0-1 (ohne Alter, Patienten im Alter über 65 Jahre werden immer in die mittlere Risikogruppe eingestuft), mittelgradiges Risiko (5-JÜR 68%) bei einem Score von 2 (oder Alter >65 Jahre) oder hohes Risiko (5-JÜR 36%) bei einem Score > 2.

Hinsichtlich der IgM-Paraproteinämie ist anzumerken, dass trotz ihrer prognostischen Relevanz erst eine Konzentration >7 g/dl einen Punkt im Scoring System erreicht und sie so mit in die Berechnung für die Risikogruppen einfließt. Dieser Aspekt wird durch eine retrospektive Studie aus dem Jahre 2001 hervorgehoben, in der sich die Remissionsraten nach Rituximab-Monotherapie beim MW erst ab einer IgM-Konzentration >5 g/dl verschlechtern. Zudem kommt eine Konzentration von >7 g/dl bei der Diagnose MW selten vor [Gertz 2012; Treon et al. 2001].

1.4 Therapieansätze und Studienmedikation

Obwohl zahlreiche Therapieansätze für die Behandlung des MW etabliert sind, existiert bislang keine evidenzbasierte Standardtherapie. Erschwert wird die Entwicklung einer spezifisch auf den MW ausgerichteten Therapieform durch die Seltenheit der Erkrankung, den relativ wenigen randomisierten Studien sowie durch das heterogene klinische Bild des am MW erkrankten Patientenkollektivs. Aktuell wird die Therapie individuell, d.h. in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und vom klinischen Bild des jeweiligen Patienten festgelegt [Gertz 2005]. Nach den Leitlinien der WHO wird Patienten in gutem Allgemeinzustand eine kombinierte Immunchemotherapie empfohlen. Die Ansprechrate der Patienten liegt hier bei >80%. Trotz effektiver Chemotherapie ist allerdings eine komplette Remission selten. Das Therapieziel ist somit eher palliativ und nicht kurativ. Die mediane Überlebenszeit beträgt etwas mehr als 5 Jahre. Bei älteren Patienten und bei Patienten in schlechtem Allgemeinzustand werden monoklonale Antikörper als Therapie empfohlen [Buske et al. 2010].

Zu den aktuell eingeführten Therapien zählen folgende:

Chemotherapie:

Cladribin: Cladribin wirkt in zweierlei Hinsicht. In seiner Eigenschaft als Purin-Nukleosid-Analogon unterbindet es die Proteinbiosynthese und Zellteilung. Cladribin ist resistent gegenüber der Adenosin-Deaminase und kann daher intrazellulär nicht abgebaut werden. Es wird über Phosphorylierungsschritte in seine aktive Form überführt, welches in die DNA eingebaut wird, mit nachfolgender Verzögerung der Kettenverlängerung und Blockade der DNA-Synthese (zytotoxische Wirkung) [Beutler 1992]. In Lymphozyten ist in der G0-Phase des Zellzyklusses unter Cladribin eine Suppression von DNA-Reparaturmechanismen nachgewiesen worden. Im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika wirkt Cladribin somit nicht nur auf proliferierende, sondern auch auf ruhende Lymphozyten [Carson et al. 1983].

Cladribin wird oft mit Mitoxantron, einem Typ II Topoisomerase-Inhibitor, kombiniert zur Behandlung der indolenten NHL verabreicht [Armitage et al. 2004].

Fludarabin: Fludarabin hemmt in seiner phosphorylierten Form die DNA-Synthese durch eine Suppression der DNA-Polymerase und Ribonukleotidreduktase. Zudem

induziert es apoptotische Vorgänge durch den Einbau des Fludarabin-Moleküls in die DNA [Montillo et al. 2006].

In den späten 1990er Jahren wurde durch die Anwendung von Fludarabin als monotherapeutische Erstlinientherapie des MW eine Ansprechrate von $\geq 90\%$ erzielt. Nach (nicht ansprechender) Vortherapie mit Alkylanzien (s.u.) wies Fludarabin immer noch eine Ansprechrate von über 30% auf [Souchet-Compain et al. 2013; Leblond et al. 1998]. Neben der Monotherapie hat Fludarabin auch als Kombination mit Mitoxantron Einzug in die Therapie des NHL gefunden. Positiv hervorzuheben ist das geringe Auftreten hämatotoxischer Nebenwirkungen [Zinzani et al. 2000].

Fludarabin lässt sich auch mit Cladribin kombinieren. Bei der Behandlung von MW-Patienten sollte in diesem Falle aber Nutzen und Risiko sorgfältig abgewogen werden, da die Inzidenz einer Transformation in ein hochgradiges NHL und das Potential einer therapiebedingten Entwicklung eines myelodysplastischen Syndrom oder einer akuten myeloischen Leukämie unter Fludarabin-Cladribin-Kombination erhöht sind [Leleu et al. 2009].

Chlorambucil: Eine weitere Behandlungsoption ist die Verabreichung von Chlorambucil, welches zu den Alkylanzien zählt. Chlorambucil induziert durch die Alkylierung von Nukleinsäuren eine Vernetzung von DNA- bzw. RNA-Strängen mit einer daraus resultierenden Hemmung der DNA-Synthese und Transkription. Neben der Zytostase werden Apoptoseprozesse initiiert [Begleiter et al. 1996]. Nach Ergebnissen einer randomisierten Studie weist Chlorambucil ein gutes, aber langsames Ansprechen auf, mit einem signifikanten Therapieerfolg erst nach mindestens 6 Monaten Therapiedauer [Kyle et al. 2000].

Bortezomid: Als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, der Proteasom-Inhibitoren, gilt Bortezomib (Boronsäuredipeptid). Bortezomib wirkt durch Bindung an das 26S-Proteasom zytostatisch. Das 26S-Proteasom (Multienzymkomplex) ist verantwortlich für den Abbau an Ubiquitin gebundener Peptide, die für die Regulation der Zellhomöostase wichtig sind. In malignen Zellen ist der Proteasom-Spiegel höher als in normalen Zellen. Eine Hemmung der Proteasome führt zu einer Dysregulation des Zellzyklus und der Apoptose und damit zum Zelluntergang [Naujokat und Hoffmann 2002; ADAMS 2003].

Möglich ist eine Kombinationstherapie der Chemotherapeutika. Lange blieb die Behandlung mit Doxorubicin, Cyclophosphamid, Vincristin und Prednison (CHOP) die Therapie der Wahl. Verschiedene Studien haben jedoch gezeigt, dass trotz initial hoher Ansprechrate die alleinige Anwendung des CHOP-Regimes zu unbefriedigenden Langzeit-Überlebensraten führt [Miller et al. 1998; Coiffier 2003]. Das 10-Jahre progressionsfreie Überleben unter CHOP-Therapie beträgt nach Coiffier et al. [2010] lediglich 20%.

1.4.1 Studienmedikation Bendamustin (Ribomustin®, Levact®)

Das Chemotherapeutikum Bendamustin gehört aufgrund seines ähnlichen Aufbaus zur Gruppe der Alkylanzien und besteht aus einem Benzimidazolring, welcher gebunden ist an eine reaktive Bis-2-Chlor-ethylamin-Gruppe (N-Lost) [Barth und Rummel 2010]. Das Besondere an dieser Bindung ist, dass sie die Reaktivität der Stickstoff-Lost-Gruppe und damit die mutagene und kanzerogene Toxizität des Bendamustins verringert [Ozegowski und Krebs 1971]. Bisfunktionale Alkylanzien wie Bendamustin können Quervernetzungen von DNA und Funktionsproteinen bewirken. Dieses führt zum programmierten Zelltod. Im Vergleich zu anderen Alkylanzien verursacht Bendamustin mehr DNA-Doppelstrangbrüche und zeigt eine höhere Aktivierung der Apoptose, auch bei Tumorzellen, die gegen Alkylanzien resistent sind. Zudem erzielt es eine höhere Zytotoxizität durch langsamere DNA-Reparatur. Im Gegensatz zu anderen Alkylanzien, welche ein DNA-Reparaturweg durch die Alkyltransferase aktivieren, aktiviert Bendamustin einen Reparaturweg durch Basenexzision. Dieser Mechanismus scheint die Resistenz der Tumorzellen zu senken [Leoni et al. 2008].

Bendamustin wurde 1963 anfänglich in der DDR synthetisiert. Unter dem Namen Ribomustin kam es seit den 1990ern deutschlandweit auf den Markt. Im Jahre 2008 wurde es von der amerikanischen Zulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) zur Behandlung von B-Zell-NHL und CLL zugelassen [Weide 2008]. Bendamustin spielt besonders für die Therapie bei Rituximab refraktären indolenten B-Zell-NHL eine bedeutende Rolle und wird auch bei anderen Malignitäten wie dem multiplen Myelom, Morbus Hodgkin und auch beim Mammakarzinom eingesetzt [Dennie und Kolesar 2009; Cheson et al. 2010]. In Phase-II- und III-Studien hat Bendamustin bei Patienten mit indolentem NHL und CLL eine Ansprechrate von 67-84% erreicht [Elefante und Czuczman 2010]. Die Ansprechrate bei Patienten mit

Rituximab refraktärem indolentem B-Zell-NHL lag laut einer Studie mit 76 Patienten bei 77% [Friedberg et al. 2008]. Bei einer weiteren Studie mit 100 Patienten lag sie bei 75% [Kahl et al. 2010].

1.4.1.1 Unerwünschte Nebenwirkungen von Bendamustin

Die hauptsächliche Toxizität von Bendamustin ist die (reversible) Myelotoxizität, wobei die Leukozytopenie meist stärker ausgeprägt ist als die Thrombozytopenie und die Anämie [Friedberg et al. 2008]. Abhängig von Dosierung und Vorbehandlungen tritt eine Myelotoxizität CTC (Common Toxicity Criteria) Grad 3 und 4 bei ca. der Hälfte der Patienten auf, wobei Grad 4 selten vorkommt [Elefante und Czuczman 2010]. Übelkeit und Erbrechen sind übliche Nebenwirkungen unter Therapie mit Bendamustin und können prophylaktisch oder unter Begleittherapie mit Antiemetika (z.B. Serotoninantagonisten) reduziert werden. Weitere, eher seltenere Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen, Dermatotoxizität, Tumorlysesyndrom und ggf. Zweitmalignome. Auch Infektionen jeglicher Art, wie zum Beispiel Pneumonien, können im Rahmen einer Bendamustin Therapie auftreten [Kahl et al. 2010; Ujjani und Cheson 2011].

1.4.2 Weitere Behandlungsoptionen

Die Plasmapherese verbessert im Sinne einer Akuttherapie den weiteren Krankheitsverlauf bei Patienten, die aufgrund einer hohen IgM-Konzentration im Serum eine schwere Symptomatik durch das Hyperviskositätssyndrom aufweisen [Vécsei et al. 1996].

Eine Splenektomie sollte im Falle einer chemoresistenten massiven Milzvergrößerung und Makroglobulinämie als mögliche Behandlung in Betracht kommen. In einigen Fällen hat die Splenektomie zu einer kompletten klinischen Remission mit Verschwinden der IgM-Globuline im Serum geführt [Humphrey und Conley 1995].

Als weitere Therapiemöglichkeit für den MW empfiehlt sich für jüngere Patienten (im Alter von ca. 45-69 Jahren), die an einer fortgeschrittenen, Chemotherapie-resistenten Erkrankung leiden, als ultima ratio die Hochdosistherapie mit nachfolgender autologer Stammzelltransplantation. Hierbei sollten jedoch schon vor einer Chemotherapie mit Purinanaloga Stammzellen vom Patienten entnommen werden, da Purinanaloga zu deren Schädigung führen [Munshi und Barlogie 2003].

Einen kurzen Überblick der Therapiemöglichkeiten zeigt Tabelle 4.

Tabelle 4: Tabellarische Zusammenfassung mit weiteren möglichen Therapieformen bei symptomatischen MW-Patienten [Leblond et al. 2016]

| unvorbehandelt (First-Line) | vorbehandelt (Second-Line) |
|---|-----------------------------------|
| Plasmapherese | Therapiewiederholung |
| Rituximab-Monotherapie | Ofatumumab |
| DCR | Nukleosid-Analoga |
| B-R | Everolimus |
| Bortezomib-basierte Therapie | Immunmodulatoren ¹ |
| Carfilzomib-basierte Therapie | Stammzelltransplantation |
| Ibrutinib | Ibrutinib |
| Abkürzungen: DCR, Dexamethason/Cyclophosphamid/Rituximab; B-R, Bendamustin/Rituximab ¹ z.B. Lenalidomid | |

1.4.3 Behandlung mit monoklonalen Antikörpern (Studienmedikation Rituximab (MabThera ®))

Trotz multimodaler Therapiekonzepte sind die Langzeitergebnisse bei der Behandlung des MW unbefriedigend. Diverse Modulationen in der Chemotherapie konnten weder die Therapieeffizienz noch Prognose wesentlich verbessern. Auch unter dem Aspekt schwerwiegender Nebenwirkungen der Chemotherapeutika war es notwendig, innovative Lösungskonzepte zu etablieren, die sich nicht auf die bloße Weiterentwicklung konventioneller Chemotherapieprotokolle fokussierten [Weide 2008].

Rituximab ist ein gegen das CD20 Antigen gerichteter monoklonaler Antikörper. Das CD20 ist ein Membranprotein, welches von den B-Zellen exprimiert wird und daher auch nur in gebundener Form im Blut vorkommt [Grillo-Lopez 2000].

Im Gegensatz zur recht unspezifischen Chemotherapie wurde mit Rituximab die Hoffnung verknüpft, gezielt auf die CD20 exprimierenden B-Lymphozyten Einfluss nehmen zu können. In der Tat hat die Einführung von Rituximab zu einer entscheidenden Verbesserung in der Therapie indolenter Lymphome geführt. Rituximab wurde bereits im Jahre 1997 zugelassen und stellt somit den ersten monoklonalen Antikörper zur Krebsimmuntherapie dar. Ein Jahr später erfolgte die EU-Zulassung [Grillo-López 2000]. Durch gentechnische Methoden weist der Antikörper eine besondere Zusammensetzung aus einer murinen variablen und einer humanen

konstanten Region auf. Die humane Region soll bewirken, dass der Maus-Mensch-Antikörper nicht als Fremdkörper erkannt wird und keiner Abstoßungsreaktion unterliegt [Smith 2003].

Die CD20-Blockade löst folgende immuntherapeutische Mechanismen aus:

- Antikörper-gesteuerte (ADCC) und Komplement-vermittelte Zytotoxizität (CDC) mit Folge eines Rückganges der lymphoplasmoiden B-Zellen im Blut aber auch im Knochenmark und in den Lymphknoten [Reff et al. 1994].
- Direkt induzierte Apoptose maligner B-Zellen (durch Bildung von Quervernetzungen („crosslinking“) im Rahmen der monoklonalen Antikörper-Bindung an CD20) [Shan et al. 1998].
- Verhinderung weiterer Proliferation durch Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration, aufgrund eines gesteigerten transmembranösen Kalzium-transportes in die B-Zelle [Shan et al. 1998; Unruh et al. 2010].

Die Wirkung von Rituximab ist zellzyklusunabhängig, richtet sich also auch gegen langsam wachsende Lymphomzellen. Anzumerken verbleibt, dass das CD20-Protein nicht nur von reifen und unreifen B-Zellen, sondern auch von bestimmten Plasmazellen, abhängig vom Reifungszustand, exprimiert wird. Stammzellen (und auch Pro-B-Zellen) und „normale“ (noch nicht aktivierte) Plasmazellen im Endstadium des Reifungsprozesses exprimieren kein CD20. Dies führt dazu, dass Rituximab sich nicht gegen die hämatopoetischen Stammzellen richtet und sich hierdurch die Rituximab induzierte Lymphopenie aufgrund Neubildung von B-Zellen durch die Stammzellen nach wenigen Monaten regenerieren kann [Grillo-López 2000; Weiner 2010].

Rituximab wird alleine [Hainsworth et al. 2000, 2002], jedoch insbesondere in Kombination mit einer Chemotherapie eingesetzt. Bei Patienten mit indolenten oder aggressiven B-Zell-NHL erwies sich die Kombination von Rituximab + Chemotherapie als Erst- oder Zweitlinientherapie bezüglich Tumorremission und Überlebensrate als effektiver gegenüber der alleinigen Chemotherapie oder Rituximab-Monotherapie [Cvetković und Perry 2006]. Die ausgeprägte Wirkung einer Chemo-Rituximab-Kombinationstherapie beruht vermutlich auf einer Zunahme der Chemosensibilität im Sinne eines synergistischen Effekts durch Rituximab [Jazirehi und Bonavida 2005].

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden bislang nur wenige randomisierte Studien zu den Behandlungsstrategien des MW durchgeführt. In der Mehrzahl der auf Rituximab basierenden Therapiekombinationen handelt es sich um kleinere retrospektive Phase-II-Studien mit zum Teil vorthera-pierten Patienten [Leleu et al. 2009; Ioakimidis et al. 2009; Tedeschi et al. 2013; Tamburini et al. 2005].

Unter Fludarabin+Rituximab sind in einer Langzeitstudie Ansprechraten von $\geq 95\%$ beschrieben, unter Betonung, dass aufgrund des möglichen Auftretens eines IgM-Flares durch Rituximab (s. unten) die Nebenwirkungen in kurzer und langer Sicht hinsichtlich anderer Therapieoptionen berücksichtigt bzw. abgewogen werden sollten [Treon et al. 2009a].

Prospektive Phase-II-Studien mit Rituximab plus Bortezomib \pm Dexamethason (BDR) als Primärtherapie zeigten Ansprechraten von 96%, 88% und 85% [Treon et al. 2009b; Ghobrial et al. 2010; Dimopoulos et al. 2013)]. Dabei wurde in der Studie von Treon et al. [2009b] mit 23 MW-Patienten nach 4 Zyklen BDR weitere 4 Zyklen Erhaltungstherapie derselbigen Kombination verabreicht. Bei der Studie von Ghobrial et al. [2010] mit 6 Zyklen wöchentlicher Bortezomib- und zusätzlicher wöchentlicher Rituximab-Zugabe in Zyklus 1 und 4 sank zwar die Neurotoxizitätsrate im Vergleich zur Studie von Treon et al., jedoch trat ein IgM-Flare bei ungefähr der Hälfte der 26 Patienten auf. Dimopoulos et al. [2013] versuchte an einem Kollektiv von 59 Patienten, die Nachteile der vorherigen beiden Studien (Neurotoxizität [Treon et al. 2009b] bzw. IgM-Flare [Ghobrial et al. 2010]) durch die Gabe von Bortezomib als Monotherapie im 1. Zyklus, gefolgt von weiteren 4 Zyklen BDR, zu verringern. Ein IgM-Flare trat nur bei 11%, eine Neurotoxizität Grad ≥ 3 bei nur 7% der Patienten auf. Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 3,5 Jahre. Prinzipiell zählen Kombinationen mit Bortezomib zu den Therapien erster Wahl, jedoch sollten diese laut den neuen Konsensen des „International Workshops on WM“ 7 und 8 (IWWM-7, -8) jüngeren Patienten anstelle einer auf Alkylanzien basierenden Therapie oder für Patienten mit hohem Risikoprofil vorbehalten sein [Dimopoulos et al. 2014; Leblond et al. 2016].

Zur Therapie erster Wahl für die meisten MW-Patienten zählt ferner Rituximab kombiniert mit Dexamethason und Cyclophosphamid (DCR) [Dimopoulos et al. 2014]. Hierzu demonstrierte Dimopoulos et al. [2007] in einer prospektiven Studie an 72 MW-Patienten eine Therapie-Ansprechraten von 83%. Das 2-Jahres-progressionsfreie-

Überleben für Patienten in Remission lag bei 80%. Die 2-Jahres-Überlebensrate betrug 90%.

Die Kombination Rituximab+CHOP führte bei Patienten mit LPL/MW im Vergleich zur Standard-Chemotherapie CHOP zu signifikanten Verbesserungen im Ansprechen und in der Zeit zum Therapieversagen [Buske et al. 2009]. Eine weitere Optimierung des Behandlungsprotokolls konnte durch die Integration von Bendamustin erzielt werden.

Nach den Ergebnissen im Rahmen einer großen prospektiven Phase-III-Studie mit B-R (Bendamustin+Rituximab) versus CHOP-Rituximab als Primärtherapie für indolente Lymphome konnte für die Entität des MW im Sinne einer Phase-II-Therapie mit 22 (B-R) vs. 19 Patienten (CHOP-Rituximab) ein deutlich längeres progressionsfreies Überleben unter der Therapie B-R gegenüber Rituximab-CHOP (69,5 vs. 28,1 Monate; $p=0,0033$) demonstriert werden. Zudem zeigte sich insgesamt ein besseres Toxizitätsprofil unter der B-R-Therapie als unter der (früheren) Standardmedikation Rituximab-CHOP [Rummel et al. 2013].

1.4.3.1 Unerwünschte Wirkungen von Rituximab

Der Schweregrad der Nebenwirkungen von Rituximab ist in der Regel leicht und begrenzt sich meist auf die ersten 24 Stunden nach intravenöser Verabreichung: Die häufigsten Nebenwirkungen sind dementsprechend Infusionsreaktionen, die normalerweise eine Fortführung der Behandlung nicht beeinträchtigen. Man spricht von einem infusionsbedingtem Symptomkomplex, das Zytokinfreisetzungssyndrom, das hauptsächlich aus Fieber und Schüttelfrost, aber auch Dyspnoe und Exanthemen besteht. Dieser Symptomkomplex tritt zumeist während der Infusion auf, in der Regel innerhalb der ersten 2 Stunden und ist oft schwer von ernsten Infusionsreaktionen zu unterscheiden. Andere häufige infusions-bedingte Symptome sind Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Kopfschmerz, Juckreiz, Gesichtsrötung. Hämatologische Nebenwirkungen der Schweregrade 3 und 4 treten selten auf. Rituximab ist nicht myelosuppressiv oder myelotoxisch. Vor Therapiebeginn empfiehlt sich ein Screening auf Hepatitis B, da es als weitere Nebenwirkung zu einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus kommen kann [Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 2009].

1.4.3.2 IgM Flare-Phänomen

Während der Rituximab-Therapie kann ein vorübergehender (rasanter) IgM-Anstieg im Serum auftreten. Dieser wird als IgM-Flare-Phänomen (Flare, engl. Aufflammen) bezeichnet und äußert sich meist zu Beginn der Therapie [Ghobrial et al. 2004; Treon et al. 2004]. Da der IgM-Anstieg bei einem Flare-Phänomen transient und nicht persistierend ist, ist auch ein rasanter IgM-Flare nicht mit einem Krankheitsprogress gleichzusetzen [Ghobrial et al. 2004]. Dennoch ist der IgM-Anstieg im weiteren Verlauf unter Berücksichtigung des übrigen Krankheitsbefundes zu kontrollieren, da das monoklonale IgM bei hohen Konzentrationen mit dem Hyperviskositätssyndrom assoziiert sein kann und gegebenenfalls eine Plasmapherese durchgeführt werden muss [Stone und Bogen 2013; Gertz 2005; Datta et al. 2016]. Im Rahmen einer Kombinationstherapie mit Rituximab ist es bei initial hohem IgM (typischerweise >4000 mg/dl), neben einer prätherapeutischen Plasmapherese, alternativ auch möglich, Rituximab im ersten Zyklus nicht zu verabreichen, um einem Flare-Phänomen vorzubeugen [Leblond et al. 2016].

1.5 Fragestellung zur Untersuchung

Das B-R-Regime hat zu beeindruckenden Ergebnissen insbesondere bei der Behandlung follikulärer Lymphome geführt. Darauf aufbauend wurde postuliert, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie mit B-R den Langzeitverlauf der Patienten positiv zu beeinflussen vermag. Im Einklang mit dem Postulat verweisen van Oers et al. [2006] und Forstpointer et al. [2006] darauf, dass eine Rituximab-Erhaltungstherapie, gefolgt auf eine Rituximab, Fludarabin, Cyclophosphamid und Mitoxantron (R-FCM) Therapie sowohl das ereignisfreie als auch das Gesamt-Überleben bei rezidivierenden und refraktären follikulären Lymphomen statistisch signifikant verlängert. In der von Salles et al. [2011] durchgeführten PRIMA-Studie konnte aufgezeigt werden, dass Patienten mit einem follikulärem Lymphom (mit hoher Tumorlast) nach Ansprechen auf eine Immunchemotherapie mit R-CVP (Rituximab, Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison), R-CHOP oder R-FCM von einer 2-jährigen Rituximab-Erhaltungstherapie im Sinne einer Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei geringer zusätzlicher Toxizität profitieren.

Im Rahmen der hier durchgeführten NHL7-Studie der Studiengruppe indolenter Lymphome (StiL) sollte die Effektivität und Toxizität einer 2-jährigen Rituximab-

Erhaltungstherapie bei zuvor unbehandelten Patienten mit LPL/MW nach initialer Therapie mit B-R (6 Zyklen B-R+2 Zyklen Rituximab als Induktionstherapie) untersucht werden. Im Fokus der Untersuchung stand die Frage, ob die Prognose des LPL/MW durch eine verlängerte Rituximab Therapie im Vergleich zu der sonst üblichen therapiefreien Nachbeobachtung verbessert werden kann (2 Jahre Erhaltungstherapie im Vergleich zur Nachbeobachtung).

Zum primären Untersuchungsziel zählten die Ermittlung des progressionsfreien Überlebens, aber auch des Gesamtüberlebens, der Remissionsdauer und der Zeit bis zur Lymphom spezifischen Therapieänderung. Als Nebenziel sollte die Effektivität der Induktionstherapie geprüft werden. Sekundär zum Haupt- und Nebenuntersuchungsziel wurden die wichtigen Laborveränderungen (einschließlich IgM-Flare-Phänomen) und die hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen/Toxizitäten während der Induktion und ab Randomisation in den Vergleichsarmen beschrieben. Patienten, die in dem Zeitraum April 2009 bis Dezember 2011 eine Induktionstherapie angefangen oder vollendet haben, wurden ausgewertet.

2 Studienaufbau

Der nachfolgend zu beschreibende Studienaufbau bezieht sich im Wesentlichen auf ein von der Studiengruppe indolente Lymphome [StiL 2009] erarbeitetes Protokoll (Studienleiter: Prof. Mathias J. Rummel, Studienkoordinator: Jürgen Barth 2009).

Bei der StiL handelt es sich um eine nationale Kooperation hämatologisch-onkologischer Kliniken und Schwerpunktpraxen, mit dem Ziel, anhand von prospektiv randomisierten Studien und Phase-II Studien zu einer Therapieoptimierung beizutragen. Ihren Sitz hat die entsprechende Studienzentrale am Universitätsklinikum Gießen & Marburg in Gießen.

2.1 Untersuchungsart und Patientenrekrutierung

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive randomisierte Phase-II Studie (NHL7-Studie). Hierbei soll eine zweijährige Erhaltungstherapie hinsichtlich eines zukünftigen Standardverfahrens erprobt werden, um dadurch im Weiteren eine Abschätzung der Fallzahl im Rahmen einer Phase III-Studie zu ermöglichen. Die progressionsfreie Überlebenszeit (PFS) nach 2 Jahren hilft dabei zur Fallzahlabschätzung. Durch die zufällige Verteilung der Patienten auf die beiden Arme wird eine bessere Validität erwartet, da strukturgleiche Gruppen gebildet und damit die tatsächlichen Unterschiede zwischen den Behandlungsregimen herausgefiltert und eine Patientenselektion vermieden werden kann.

Gemäß der vorhergehenden Studien, fokussiert auf die follikulären Lymphome, wäre für diese mit einem Anteil von 52% (=454) an der Gesamtpatientengruppe der NHL-7-Studie zu rechnen. Der nicht-follikuläre Anteil der Patienten würde somit 48% (=420) repräsentieren ohne Präzisierbarkeit der Fallzahl des LPL/MW. Für diese Studie wurden 110 Patienten selektioniert. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über einen Zeitraum von 36 Monaten (01.04.2009 – 31. 03. 2012).

Alle Patienten müssen vor Therapie mit Bendamustin plus Rituximab (B-R) an die Studienzentrale gemeldet werden. Diese Anmeldung erfolgt über einen vorgesehenen Bogen „Patienten-Registrierung“. Eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an den gesamten Untersuchungsabschnitten muss zu Beginn der Studie noch

vor der Registrierung vorliegen. Randomisiert werden nur die Patienten mit nachgewiesener Remission am Ende der Induktionstherapie. Die Randomisation wird von der Studienzentrale nach dem unten dargestellten Schema durchgeführt: Es erfolgen 6 Applikationen B-R in einem Abstand von 4 Wochen und im Anschluss (nach 4 Wochen) 2 Applikationen Rituximab als Monotherapie im selbigen Abstand. Im Anschluss erfolgt die Randomisation entweder in den Nachbeobachtungsarm (keine weitere Therapie, n=39) oder Erhaltungsarm mit der Applikation von Rituximab alle 2 Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren (n=44) (s. Abbildung 1).

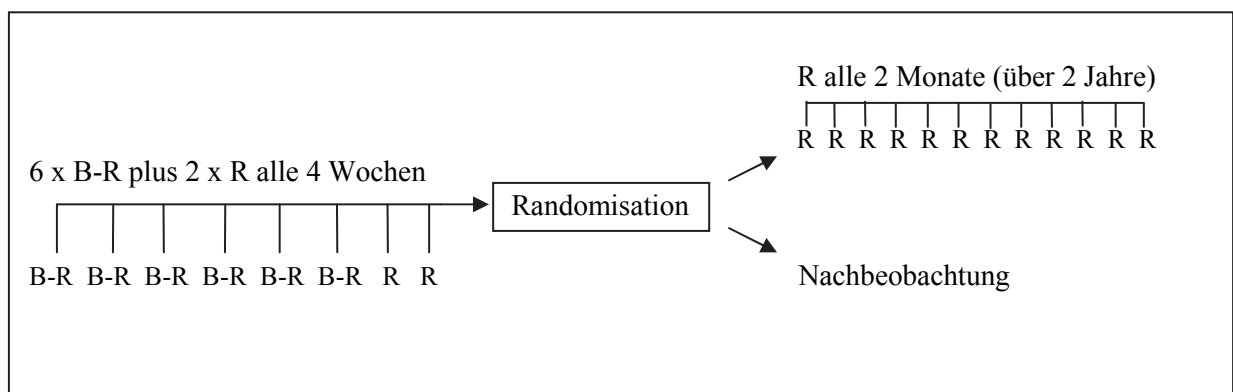


Abbildung 1: Therapieverlauf

Abkürzungen: R, Rituximab; B, Bendamustin

2.2 Patientenauswahl

Im Rahmen dieser prospektiv randomisierten multizentrischen Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter LPL/MW muss die Auswahl der Patienten nach bestimmten Kriterien erfolgen, damit eine homogene Gruppe gebildet wird, die hinsichtlich des Gesundheitsstandes vor Therapiebeginn so ähnlich wie möglich ist. Schließlich soll der Therapieerfolg allein durch die in der Studie verabreichte Medikation beurteilt werden.

2.2.1 Einschlusskriterien

Für eine Untersuchungsteilnahme müssen bestimmte Einschlusskriterien erfüllt sein [StiL 2009]:

- Für die verifizierenden CD20-positiven B-Zell-Lymphome mit der Entität LPL/MW ist eine aktuelle Histologie erforderlich, die nicht älter als 6 Monate sein sollte.

- Es darf keine Vorbehandlung mit Zytostatika, Interferonen oder monoklonalen Antikörpern erfolgt sein.
- Der Patient muss mindestens 18 Jahre und darf höchstens 80 Jahre alt sein.
- Der Allgemeinzustand sollte nach WHO/Performance Status (PS) zumindest 0-2 betragen (PS 0: Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung, PS 1: Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen möglich, PS 2: gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig, kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen [Oken et al. 1982]).
- Bei Frauen im gebärfähigen Alter darf keine Schwangerschaft (auch keine Stillzeit!) vorliegen bzw. es muss eine Antikonzepktion gesichert sein.
- Neben der Therapiebedürftigkeit ist die schriftliche Einverständniserklärung des Patienten erforderlich.

2.2.2 Indikation zur Therapie

Wie schon in Kapitel 1.2. erwähnt, ist nicht jeder Patient, der an einem MW erkrankt ist, therapiebedürftig. Für eine Therapieindikation muss mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt sein [StiL 2009]:

- B-Symptomatik mit Fieber unklarer Ätiologie $>38^{\circ}\text{C}$, Nachtschweiß und Gewichtsverlust von $>10\%$ des Ausgangsgewichtes innerhalb von 6 Monaten.
- Hämatopoetische Insuffizienz mit peripherer Zytopenie, welche nicht durch eine Splenomegalie bedingt ist (Granulozyten $<1.500/\mu\text{l}$, Hb $<10\text{ g/dl}$, Thrombozyten $<100.000/\mu\text{l}$).
- Rasche Tumorprogredienz bei einer Zunahme der Zahl/Größe von Lymphomanifestationen um $>50\%$ innerhalb eines halben Jahres.
- Große Tumormasse („bulky disease“): Dazu zählen Lymphome mit einem Durchmesser $>5\text{ cm}$ in mindestens drei Lymphknotenregionen oder $>7\text{ cm}$ in einer Region, lymphombedingte Komplikationen wie z.B. tumorbedingte Kompression eines lebenswichtigen Organs, lymphominduzierte Schmerzen aber auch Pleuraerguss/Aszites etc.
- Hyperviskositätssyndrom durch monoklonale Gammopathie.

2.2.3 Ausschlusskriterien

Werden die Einschlusskriterien bei einem potentiellen Studienpatienten nicht erfüllt, ist dieser automatisch aus der Studie ausgeschlossen. Zudem darf der Patient nicht an der Studie teilnehmen, wenn [StiL 2009]:

- für ihn die Möglichkeit einer primären, potentiell kurativen Strahlentherapie besteht oder bei ihm eine strahlentherapeutische Vorbehandlung bereits erfolgte. Ausnahme ist eine Vorbehandlung mit einer einmaligen und nur lokal begrenzten Strahlentherapie.
- ein HIV-Infekt oder eine aktive Hepatitis-Infektion bei ihm nachgewiesen ist.
- er nicht compliant ist.
- er an einer schweren psychiatrischen Erkrankung leidet (und hierdurch von einer Incompliance auszugehen ist).
- bei ihm ein Zweitmalignom oder eine vorangegangene maligne Erkrankung in der Krankenanamnese bekannt ist, die durch einen chirurgischen Eingriff nicht geheilt werden kann.
- er an einem der folgenden Begleiterkrankungen leidet:
 - schwerer nicht einstellbarer Diabetes mellitus
 - aktive Autoimmunerkrankung
 - aktive Infektion, die eine antibiotische Behandlung erforderlich macht
 - schwere, medikamentös nicht einstellbare Hypertonie
 - schwere, nicht lymphombedingte Funktionseinschränkungen des Herzens („New York Heart Association“-Klassifikation, NYHA, III oder IV), der Lunge (WHO-Grad III oder IV), der Leber (GOT und GPT oder Bilirubin über das 3-fache der Norm), der Niere (Kreatinin >2mg/dl)
- eine Allergie gegen Bendamustin/Rituximab bzw. deren Bestandteile besteht.

2.2.4 Vorzeitiges Beenden der Studientherapie

Die Behandlung mit B-R wird in der Therapiephase abgebrochen, wenn [StiL 2009]:

- der Patient es wünscht und die Einwilligung zurückzieht.
- eine Tumorprogression auftritt.
- es zu schweren, nicht tolerablen Nebenwirkungen von B-R kommt.

2.3 Behandlungsplan

2.3.1 Verabreichung und Therapiedauer Bendamustin-Rituximab (B-R)

Es werden maximal 6 Zyklen B-R plus 2 weitere Zyklen Rituximab während der Induktionstherapie verabreicht. Dabei werden die Zyklen jeweils in einem Abstand von 28 Tagen wiederholt. Im ersten Zyklus erfolgt die Gabe von Rituximab (375 mg/m^2 als intravenöse (i.v.) Infusion) einen Tag vor der Gabe von Bendamustin (90 mg/m^2 als 30-Minuten-Infusion), also zunächst Tag 0: Rituximab, gefolgt von Tag 1: Bendamustin. In den folgenden Zyklen erfolgt die Gabe nach dem Schema Tag 1: B-R und Tag 2: nur Bendamustin. Im Falle B-R wird Rituximab vor Bendamustin gegeben.

Bei Progression wird die Therapie mit B-R beendet. Nach dem dritten Zyklus erfolgt ein Zwischenstaging. Wird nach bestimmten Kriterien ein Ansprechen auf die Therapie beobachtet, wird diese bis zu max. 6 Zyklen weitergeführt.

Zusätzlich zur oben genannten Dosierung ist zu betonen, dass Rituximab nicht als i.v. Injektion oder Bolus gegeben werden darf, sondern als langsame Infusion [Roche Pharma AG 2015].

Im Falle schwerer unerwünschter Nebenwirkungen (CTC-Grad II/III) muss die Infusion sofort unterbrochen und eine symptomatische Therapie eingeleitet werden, ggf. wird 100 mg Prednisolon plus Antihistaminikum verabreicht. Bei Erfolg, d.h. bei vollständig rückläufigen unerwünschten Symptomen, kann die Infusion ohne Dosisreduktion, jedoch mit halbierter Infusionsgeschwindigkeit wieder fortgeführt werden. Bei CTC-Grad IV-Nebenwirkungen ist ein Behandlungsabbruch in Betracht zu ziehen. Bei potentiellen Risikopatienten, z.B. bei solchen mit hoher Tumorlast, wird die erste Rituximab-Gabe i.v. auf 2-3 Tage aufgeteilt.

Sowohl für Rituximab als auch für Bendamustin ist keine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz erforderlich, da Bendamustin einschließlich seiner Metaboliten nur bis zu maximal 20% renal eliminiert wird (darüber hinaus werden beide Medikamente z.B. über die Leber eliminiert). Eine antiemetische Begleitmedikation (5-HT₃-Rezeptorantagonisten \pm Glukokortikoide \pm Neurokinin-1 (NK1)-Rezeptorantagonist) sollte grundsätzlich erfolgen [Barth, J. 2010]. Bendamustin hat ein günstiges Toxizitätsprofil. Insbesondere Bendamustin, aber auch Rituximab können ambulant (i.v.) verabreicht werden. Patienten mit Hypotension oder Dyspnoe-Symptomatik

sollten gemäß der Fachinformation nach Gabe von Rituximab mindestens 24h unter Überwachung stehen [Roche Pharma AG 2015].

2.3.2 Verabreichung und Therapiedauer von Rituximab während der Erhaltung

Je nach Randomisation werden nur die Patienten, die nach dem Abschluss-Staging von B-R eine partielle (PR) oder eine komplette (CR) Remission erreicht haben, mit einer Rituximab-Erhaltungstherapie über 2 Jahre weiter behandelt.

Patienten, die nach der Induktionstherapie in den Nachbeobachtungsarm randomisiert werden, erhalten keine weitere Therapie mehr und werden alle 2 Monate nach bestimmten Kriterien (s. 2.4.4.) untersucht. Die Erhaltungstherapie beginnt 8 Wochen nach der letzten Rituximab-Gabe der Induktionstherapie mit B-R. Die Verabreichung und Dosis von Rituximab pro Zyklus ist identisch zur Induktionstherapie. Tritt in der Zeit der Erhaltungstherapie eine Progression der Erkrankung auf, wird diese früher beendet. Es wird alle 6 Monate ein Zwischenstaging und nach jedem Zyklus (also alle 2 Monate) eine körperliche Untersuchung mit Bestimmung von Laborparametern durchgeführt (s. 2.4.4.).

2.3.3 Therapie bei primärer Resistenz oder Rezidiv

Wird während der Induktionstherapie (B-R) keine Remission erreicht oder tritt gar ein Rezidiv der Lymphomerkrankung auf, werden die betroffenen Patienten nicht mehr im Rahmen dieser Studie, sondern entsprechend der gegebenen ärztlichen Behandlung außerhalb der Studie weiter therapiert. Die weitere Therapie richtet sich, neben dem Krankheitsstadium, auch nach dem Alter und Allgemeinbefinden des Patienten.

2.3.4 Dosisreduktion (Zellzahlen)

Die Zellzahl der Leukozyten sollte $>3.000/\mu\text{l}$ und die der Thrombozyten $>100.000/\mu\text{l}$ vor Beginn eines neuen Zyklus betragen. Sollte der Zielwert vor Fortsetzung der Therapie nicht erreicht werden, wird der nächste Zyklus um eine Woche verschoben.

Im Falle einer anhaltenden therapieinduzierten Leukozytopenie von $<1.000/\mu\text{l}$ oder Thrombozytopenie von $<75.000/\mu\text{l}$, wird die Dosis auf 70 mg/m^2 i.v. (Tag 1+2) reduziert. Bei erneuter Myelosuppression nach der ersten Reduktionsstufe erfolgt eine weitere Dosisreduktion auf die zweite Reduktionsstufe mit 60 mg/m^2 i.v. und ggf. dritte

Reduktionsstufe mit 50 mg/m² i.v. Bei Feststellung einer Myelosuppression, die eher durch Knochenmarksbefall und nicht therapiebedingt einzuschätzen ist, kann die Behandlung ohne Dosisreduktion fortgeführt werden. Bei persistierender Granulozytopenie ist eine Dosisreduktion erforderlich. Die Dosis von Rituximab wird in der Regel nicht reduziert.

2.3.5 Begleittherapie

Wachstumsfaktoren (z. B. „Granulocyte-Colony Stimulating Factor“, G-CSF) mit ergänzender Dosisreduktion können bei persistierender Granulozytopenie zur Behandlung von Knochenmarkschäden als Begleittherapie verabreicht werden. Vor jedem Zyklus B-R soll prophylaktisch eine antiemetische Therapie mit einem 5-HT₃-Antagonisten i.v. erfolgen. Vor der Gabe von Rituximab kann Paracetamol zur Reduzierung der Infusionsreaktionen als Begleittherapie gegeben werden. Zudem sollten immer Antihistaminika und Kortikosteroide wegen möglicher Hypersensitivitätsreaktionen bereit liegen. Ist ein Patient in der Vergangenheit an Hepatitis erkrankt, ist eine Reaktivierungsprophylaxe mit Lamivudin 100 mg/dl durchzuführen. Diese beginnt parallel zur Induktionstherapie und endet mindestens 6 Monate nach dem Ende der Erhaltungstherapie. Lebendimpfstoffe sind während der ganzen Therapie obsolet. Bei Progress oder fehlendem Ansprechen der Erkrankung auf die Therapie ist eine Radiatio möglich.

2.4 Diagnostik

Zur Diagnostik werden Untersuchungen nach bestimmten Kriterien jeweils vor, während und bei Abschluss der Therapie (Abschluss-Staging) sowie während der Erhaltungstherapie und Nachbeobachtungsphase durchgeführt.

2.4.1 -vor Therapiebeginn

Folgende Untersuchungen sollten vor Therapiebeginn durchgeführt werden, um eine sichere Stadieneinteilung erheben zu können.

- Anamnese und körperliche Untersuchung,

- Laboruntersuchungen: u.a. Blutbild, Differentialblutbild, Retikulozyten, CD4- und CD8-pos. Lymphozyten, biochemisches Profil (Leberwerte, Laktatdehydrogenase (LDH), Glukose, Albumin, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin), Immunglobuline quantitativ, ggf. Immunelektrophorese, Beta-2-Mikroglobulin, Hepatitis Serologie, Humanes Immundefizienz-Virus (HIV), IgG und IgM für virale Infektionen (z.B. Cytomegalievirus, CMV), Pneumokokken- und Tetanus Antikörper,
- Knochenmark-Zytologie (Aspiration) und –Histologie (Stanze),
- Lymphknotenextirpation bei Befall von peripheren Lymphknoten und histologische Beurteilung,
- CT- Thorax und Abdomen, Röntgen-Thorax und Sonographie des Abdomens.

2.4.2 -während der Therapie

Vor jedem Therapiezyklus wird das Blutbild und Differentialblutbild, das biochemische Profil (s.o.) mit zusätzlicher Bestimmung des C-reaktiven Proteins (CRP) und, zwischen den Therapiezyklen, zumindest einmal alle 2 Wochen (je nach Status/Klinik) das Blutbild und Differentialblutbild bestimmt. Ein Zwischenstaging (nach 3 Zyklen B-R) ist vor allem bei Verdacht auf Therapieversagen wichtig. Hier werden die führenden Verlaufsparemeter erneut bewertet, mit Ausnahme der Knochenmarksbiopsie.

2.4.3 -bei Abschluss der Therapie (Abschluss-Staging)

Bei Zeichen einer Remission des Lymphoms in den Voruntersuchungen während der Induktionstherapie erfolgt nach dem 6. Zyklus, spätestens nach dem 8. Zyklus (6 BR+2 Zyklen Rituximab) ein komplettes Restaging wie vor Therapiebeginn. War die letzte Knochenmarksbiopsie oder -zytologie positiv, erfolgt eine weitere Knochenmarkspunktion zur weiteren diagnostischen Bestimmung hinsichtlich Progress oder Remission. Bei initial positiver Hepatitis-Serologie oder positivem CMV IgG wird eine entsprechende PCR (Polymerase Chain Reaction) durchgeführt. Ansonsten wird das Labor wie zu Therapiebeginn (s. 2.4.1) abgenommen, mit Ausnahme von HIV, HSV(Herpes-simplex-Virus), VZV (Varizella-Zoster-Virus).

2.4.4 -während der Erhaltungstherapie und Nachbeobachtungsphase

Regelmäßige Kontrolluntersuchungen sind notwendig, damit ein mögliches Rezidiv oder gar ein Progress der Erkrankung während der Erhaltungstherapie oder der therapiefreien Nachbeobachtungszeit relativ frühzeitig entdeckt werden kann. Die Bestimmung der Laborparameter und die apparative Diagnostik sind im Großen und Ganzen gleich zu den vorherigen Untersuchungen. Hinsichtlich einer initialen positiven Hepatitis-Serologie und initial positivem CMV erfolgt die gleiche Untersuchung wie im Abschluss-Staging. Bei initial positiver Knochenmarksbiopsie oder -aspiration sollte alle 6 Monate eine erneute Punktion erfolgen, um ein mögliches Rezidiv zu erkennen. In jedem Fall sollte zumindest nach 2 Jahren eine Knochenmarkspunktion erfolgen. Bei Verdacht auf ein Rezidiv zum Beispiel im Rahmen einer klinischen Verschlechterung des Patienten, sollte auch hier ein CT (oder eine Sonographie/ eine Röntgen-Untersuchung) früher als geplant durchgeführt werden.

2.5 Evaluation der therapeutischen Effektivität

Vor Therapiebeginn bis zu Beginn der Erhaltungstherapie/Nachbeobachtungszeit ähneln sich die Methoden für die Diagnostik. Dagegen unterscheiden sich jedoch die Evaluationskriterien gemäß klarer Definitionen voneinander.

In einer internationalen Arbeitsgruppe (International Working Group, IWG) wurden im Jahre 1999 Kriterien zur Bewertung des Therapieerfolgs neu festgelegt. Die IWG setzte sich, entsprechend den Fachbereichen, die für die oben beschriebenen diagnostischen Methoden von Bedeutung sind, zusammen aus Hämatologen/Onkologen, Radiologen und Pathologen [Cheson et al. 2007]. Für die vorliegende Studie werden die Remissionskriterien gemäß den Kriterien nach dem 2. IWG [Weber et al. 2003] / 3. IWG [Kimby et al. 2006] definiert, die letztendlich nach den Chesonkriterien nachfolgend erläutert sind [Cheson et al. 2007].

2.5.1 Kriterien für eine komplette Remission (CR)

1. Monoklonales IgM ist mittels Immunfixation nicht im Serum und im Urin nachweisbar. Es liegt ein Serum IgM-Normwert von max. 2,3 g/l vor [Owen et al. 2013] .

2. Bei initialer Knochenmarkbeteiligung darf posttherapeutisch kein Knochenmarksbefall mehr nachweisbar sein.
3. Vollständig rückläufige (krankheitsassoziierte) Symptome der Erkrankung.
4. Das Milzorgan und die Leber sollten bei initialer Vergrößerung posttherapeutisch nicht mehr vergrößert sein.
Anzumerken bleibt: Eine Milzbeteiligung ist nicht immer eindeutig, da das lymphatische Organ auch anatomisch bedingt oder durch andere Faktoren (z.B. Medikamente) vergrößert oder trotz Lymphombefall normal groß sein kann.
5. Pathologische Lymphknoten (Adenopathien) sollten nicht mehr nachweisbar sein. Alle Lymphknoten müssen nach Therapieende CT-morphologisch eine normale Größe haben (größter Durchmesser $\leq 1,5$ cm bei Lymphknoten, die vor der Therapie $>1,5$ cm groß waren). Vor Therapiebeginn befallene Lymphknoten mit einer Größe von 1,1-1,5 cm in ihrer langen Achse und $>1,0$ cm in ihrer kurzen Achse müssen nach Therapieende in ihrer kurzen Achse $\leq 1,0$ cm betragen [Cheson et al. 2007].
6. Normalisierung des Blutbildes mit Hämoglobin >11 g/dl, Granulozyten $>1.500/\mu\text{l}$, Thrombozyten $>100.000/\mu\text{l}$, wobei Letzteres unter Beachtung einer Knochenmarkstoxizität im Rahmen der Tumorthherapie nicht als strengster Parameter gilt [StiL 2009].

Der CR-Status sollte nach 6 Wochen erneut validiert werden. Dies sollte mittels Immunfixation erfolgen, nachdem mittels Protein-Elektrophorese kein IgM mehr im Serum nachweisbar ist, da eine Immunfixation eine höhere Sensitivität aufweist als eine Elektrophorese [Weber et al. 2003].

2.5.2 Kriterien für eine partielle Remission (PR) [Cheson et al. 2007]

1. Dedektierbares monoklonales IgM durch Immunfixation bei Reduktion des Serum IgM $\geq 25\%$. Hierbei ist anzumerken, dass laut Definition [Owen et al. 2013] bei einer PR eine höhere ($\geq 50\%$) Reduktion des Serum IgM vorläge; jedoch wurde in unserer Studie die MR (minor response) ($\geq 25\% - <50\%$) und die VGPR (very good partial response) ($\geq 50\% - <90\%$) zur PR mit zusammengefasst, falls die übrigen Kriterien für eine PR erfüllt waren (s.u.).
2. $\geq 50\%$ Größenabnahme im max. Durchmesser der größten Lymphknoten oder Tumorkonglomerate.

3. Keine Zunahme der Organomegalie (Leber- oder Milzvergrößerung).
4. Verkleinerung der Leber- und Milzläsionen sowie der Lymphome um $\geq 50\%$.
5. Rückläufige Beteiligung von anderen Organen (extranodaler Befall mit Ausnahme der Leber und der Milz): diese (Leber+Milz) ist nicht messbar und wird ggf. abgeschätzt.
6. Patienten mit den Kriterien für eine komplette Remission aber gleichzeitig noch histologisch nachgewiesenem persistierendem Knochenmarkbefall werden der PR-Gruppe zugeordnet. Bei therapiebedingt klinischer CR, aber posttherapeutisch fehlender Knochenmarkspunktion, sollte ebenfalls von einer PR ausgegangen werden.

2.5.3 Kriterien für ein „stable disease“ (SD)

Passen die Kriterien weder zu einer kompletten noch einer partiellen Remission, handelt es sich bei fehlendem Progress um ein SD (keine Veränderung des Krankheitsstatus) [Cheson et al. 2007]. Im Hinblick auf das IgM entspräche ein SD einer Zu-/oder Abnahme der Konzentration um $\leq 25\%$ [Weber et al. 2003].

2.5.4 Kriterien für ein Rezidiv nach kompletter bzw. eine Progression (PD, progressive disease) nach partieller Remission

1. Rezidiv bei Wiederauftreten eines monoklonalen IgM in der Immunfixation [Weber et al. 2003]. Progress bei Anstieg des monoklonalen IgM um 25% im Vergleich zum niedrigsten Wert nach Therapie [Kimby et al. 2006], oder Anstieg um 500 mg/dl absolut [Owen et al. 2013] bei initialen Werten unter 2.000 mg/dl.
2. Erneutes Auftreten einer B-Symptomatik oder eines anderen krankheitsassoziierten Symptoms bzw. Zunahme der Symptome [Weber et al. 2003].
3. Rezidiv/Progress bei neu aufgetretener Raumforderung (einschließlich Lymphom) $> 1,5$ cm im Rahmen der Therapie oder auch danach. Es handelt sich auch bei gleichzeitiger Tumor-Regredienz in einem anderen Lymphom befallenen Gebiet um ein Rezidiv [Cheson et al. 2007].
4. $\geq 50\%$ ige Größenzunahme bei zumindest einem befallenen Lymphknoten oder Größenzunahme einer entsprechenden Läsion z.B. in der Milz oder Leber um

mindestens die Hälfte [Cheson et al. 2007]. Lymphknoten mit einer Größe ≤ 1 cm x ≤ 1 cm gelten als nicht vergrößert [Cheson et al. 2007].

Zur Messung der befallenen Lymphknoten bzw. der Organläsionen ist das CT am besten geeignet. Ein extranodaler Befall sollte, falls messbar, soweit möglich entsprechend den oben genannten Kriterien beurteilt werden. Nur abschätzbare (nicht messbare) Tumormanifestationen wie diffuse osteodestruktive Prozesse bzw. indirekte Zeichen einer Tumormanifestation wie z.B. Pleuraergüsse, Ascites sollten als nur „vorhanden“ oder „fehlend“ dokumentiert werden, vorausgesetzt die Histologie ist positiv.

2.6 Evaluation der Dauer des Therapieerfolges

Progressionsfreies Überleben (Progression-free Survival, PFS)

Das progressionsfreie Überleben beginnt ab Zeitpunkt der Randomisation und endet mit dem Fortschreiten des Lymphoms oder mit dem Tod, unabhängig von der Todesursache.

Gesamt-Überleben (Overall Survival, OS)

Die Gesamtüberlebensrate ist definiert als die Zeit ab Randomisation bis zum letzten dokumentiertem Überlebensdatum oder bis zum Todesdatum, unabhängig vom Auftreten einer Progression oder eines anderen Ereignisses.

Remissionsdauer (Dauer des Therapieansprechens)

Der Zeitraum für die Remissionsdauer beginnt ab dem Zeitpunkt, zu dem die Kriterien eines Ansprechens auf die Therapie erfüllt werden und endet mit dem Zeitpunkt des Auftretens einer Progression bzw. eines Rezidivs.

Ereignisfreies Überleben (Event-free Survival, EFS)

Als ereignisfreies Überleben wird der Zeitraum ab Randomisation bis zum Auftreten des Todes aus jeglicher Ursache, eines Zweitmalignoms, einer Krankheitsprogression sowie bis zum lymphomspezifischen Therapiewechsel (Folgetherapie) definiert.

Zeit bis zur nächsten Therapie (Time to next Treatment, TTNT)

Die Zeit bis zur nächsten Therapie ist definiert als der Zeitraum von Beginn der

Induktionstherapie bis zum Beginn der nächsten Therapie, die nur lymphomspezifisch ist.

2.7 Evaluation und Meldung der Toxizität und unerwünschter Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse müssen entsprechend dokumentiert werden. Zur Beurteilung der Toxizität wurden die Allgemeinen Toxizitätskriterien oder „Common Toxicity Criteria“ (CTC) für unerwünschte Ereignisse („adverse events“, AE) herangezogen [National Cancer Institute 2010]. Alternativ zur CTC-Graduierung wurden AEs nach einer 5 Punkte-Skala eingestuft [StiL 2009]:

- leichtgradig bzw. Grad 1: Keine Beeinträchtigung der alltägliche Aktivitäten durch die Beschwerden
- mittelgradig bzw. Grad 2: Einschränkung oder Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten durch die Beschwerden
- schwergradig bzw. Grad 3: Unfähigkeit zur Arbeit oder zur Ausübung der alltäglichen Aktivitäten durch die Beschwerden
- lebensbedrohlich bzw. Grad 4: unmittelbare Lebensgefahr
- tödlich bzw. Grad 5

Zu den schwerwiegenden Ereignissen zählen (auch) schon vorbestehende Erkrankungen, die sich im Verlauf verschlimmern können und ggf. auch als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis („serious adverse event“, SAE) gewertet werden können [European Medicines Agency, EMA (1995)].

Ein SAE trifft dann zu, wenn das Ereignis [EMA 1995]:

- tödlich oder lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung führt,
- einen Zweittumor oder eine kongenitale Anomalie zur Folge hat,
- medizinisch relevant bzw. eine Intervention erfordert, um eine der oben genannten Folgen zu verhindern.

Nach den oben genannten Kriterien für ein AE bzw. SAE wurden die nicht-hämatologischen und infektiösen AEs ab einem CTC Grad 4 als SAE gezählt und nur unter diesen im Ergebnisteil aufgeführt.

Ein AE (oder SAE) kann sowohl erwartet als auch unerwartet und unabhängig von einem möglichen kausalen Zusammenhang mit dem Präparat auftreten [EMA 1995].

2.8 Patienteninformation/Datenschutz und Ethikvotum

Jeder Patient wird über die Bedingungen der Therapieoptimierungsuntersuchung unterrichtet. Die Aufklärung des Patienten erfolgt sowohl schriftlich als auch mündlich durch den Arzt. Dem Patienten muss ausreichend Gelegenheit gegeben werden, sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Untersuchung zu entscheiden. Er muss zudem darüber informiert werden, dass er die Möglichkeit hat, (auch grundlos) die Teilnahme an der Untersuchung zu beenden, ohne dass ihm dadurch Nachteile entstehen [StiL 2009].

Der Prüfplan wurde der Ethikkommission des Fachbereiches der Humanmedizin der Justus-Liebig-Universität Gießen vorgelegt und am 10.02.2009 mit einem positiven Votum belegt. Eine Erweiterung des Prüfplanes bezüglich der Entität/Subentität LPL/MW wurde am 27.07.2015 positiv entschieden (Prüfplan-Code NHL7-2008, Aktenzeichen 151/08).

2.9 Statistische Verfahren

Das primäre Studienziel betreffende Kriterium wird konfirmativ analysiert, wobei ein globales Niveau von $p \leq 0,05$ als signifikant angesehen wird. Die Analyse aller übrigen Parameter erfolgt deskriptiv z.B. unter Angabe von Häufigkeiten, Mittelwerten, Medianen. Bei eventuell zum Vergleich der Therapiearme oder von Subgruppen durchgeführten statistischen Tests werden explizite p-Werte angegeben. Trotzdem wird der Begriff (statistisch) „signifikant“ bei $p \leq 0,05$ angewendet. Eine Adjustierung des Signifikanzniveaus im Hinblick auf eine Multiplizität der Analyse wird in der Regel nicht vorgenommen, so dass die p-Werte einen auf den Einzelvergleich und nicht auf das Gesamtexperiment bezogenen α -Fehler reflektieren [StiL 2009].

Der Fischers Exact-Test war insbesondere für die Verteilung von absoluten Häufigkeiten (wie Toxizitäten), aber auch bei der unvariablen Analyse (hier alternativ zum Chi-Quadrat-Test) für die Errechnung der p-Werte geeignet.

Ereignisbezogene Daten wie OS, PFS, EFS, Remissionsdauer und TTNT wurden nach der Life-Table-Methode von KAPLAN und MEIER [Kaplan und Meier 1958] dargestellt und mit dem Logrank-Test [Wilcoxon 1945] verglichen.

Bei einem p-Wert $\leq 0,05$ in der univariablen Analyse wurden die entsprechenden Faktoren für die multivariable Analyse herangezogen. Für die univariable Analyse wurde neben dem Fischers-Exact-Test und dem Chi-Quadrat-Test der Trend-Test von Cochran/Armitage [Cochran 1954; Armitage 1955] bei ordinalen Merkmalen mit wenig Ausprägungen verwendet. Bei der multivariablen Analyse wurde das binäre logistische Regressionsmodell [Urban und Mayerl 2011; Bittmann 2015] angewendet, um unabhängige Prognoseparameter zu identifizieren. Um eine multivariable Analyse bei gegebener Fallzahl zu ermöglichen, wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,1$ gewählt. Zur Beurteilung der Vorhersagekraft der gewählten logistischen Regression hilft die Erstellung der ROC (=Receiver-Operating-Characteristic) -Kurve, wobei die AUC („area under the curve“) als Gütekriterium fungiert. Bei AUC=1 ist das Modell optimal, bei AUC=0,5 ist das Modell so gut wie allein dem Zufall entsprechend.

Für die Beschreibung der Laborveränderungen während der Induktion und der Erhaltung/Nachbeobachtung wurden die jeweiligen Mediane zu bestimmten Zeitpunkten (Zyklen) herangezogen. Für den Vergleich der Medianwerte zwischen nicht verbundene Stichproben (z.B. Erhaltung versus Nachbeobachtung) wurde der nicht parametrische U-Test nach Mann and Whitney (auch: Wilcoxon-Mann-Whitney-Test) angewendet. Für 2 verbundene Stichproben (d.h. der selbigen Gruppe zugehörig) wurde der Wilcoxon-Rangsummen-Test angewendet [Mann and Whitney 1947; Wilcoxon 1945]. Im Falle einer Normalverteilung (s. Hb-Verlauf) wurde der (parametrische) gepaarte T-Test angewendet [Student 1908].

3 Ergebnisse

Im Rahmen dieser Auswertung wurden 113 Patienten mit der Erkrankungsentität LPL/MW aus 58 Zentren eingeschlossen. Zur Auswertung der Ergebnisse konnten 4 Patienten nicht herangezogen werden. Davon hatten 3 Patienten eine andere Referenzhistologie (1x Multiples Myelom, 1x Marginalzonen-Lymphom, 1x Mantelzell-Lymphom) und wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Von einem Patienten waren nach Registrierung keine weiteren Daten bzw. keine Dokumentation vorhanden. Ein Patient mit zuerst falsch diagnostiziertem Marginalzonen-Lymphom konnte in Folge mit zur Auswertung herangezogen werden. Somit waren von den eingeschlossenen Patienten insgesamt 110 für die Auswertung geeignet. Alle 110 Patienten wurden studienkonform dokumentiert und entsprechend dem “intention-to-treat“ (ITT) Prinzip ausgewertet.

Eine Remissionsbeurteilung mit der Zuordnung CR, PR, SD, PD war bei 105 Patienten möglich. Fünf Patienten waren bezüglich der Remissionsbeurteilung nicht auswertbar. Von diesen Patienten sind 3 frühzeitig gestorben und 2 Patienten haben auf eigenen Wunsch (soweit bei einem bekannt aufgrund der Nebenwirkungen) die Studie abgebrochen und die Einverständniserklärung zurückgezogen.

3.1 Verteilung der Patienten auf die Vergleichsarme und Therapieabbrüche während der Induktion

Insgesamt konnte bei 27 Patienten (24,5%) keine Randomisation erfolgen. In Abbildung 2 ist die Verteilung der Patienten auf die Vergleichsarme im Flussdiagramm dargestellt sowie die Gründe für einen Therapieabbruch während der Induktion aufgeführt. Zu bemerken ist, dass 10 der nicht randomisierten Patienten eine partielle Remission erreicht hatten. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch dieser Patienten, der frühestens nach 2 und spätestens nach 6 Zyklen geschah, war eine Rituximab-unverträglichkeit (7 Patienten). Ein weiterer Patient entwickelte nach dem 2. Zyklus ein Zweitmalignom (Bronchial-CA), ein Patient musste aufgrund einer anhaltenden Leukopenie nach 4 Zyklen und ein weiterer Patient aufgrund einer anhaltenden Thrombozytopenie nach 3 Zyklen die Induktionstherapie abbrechen.

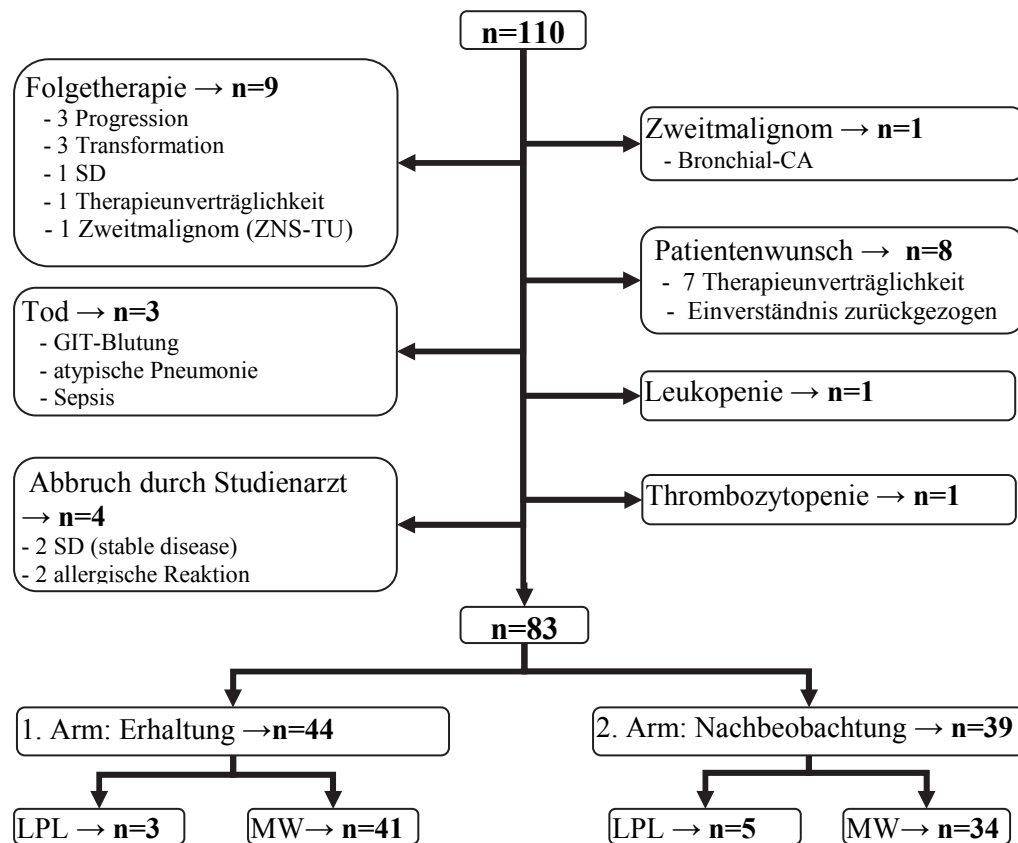


Abbildung 2: Verteilung der Patienten auf die Vergleichsarme und Therapieabbrüche während der Induktion

Abkürzungen: LPL, Lymphoplasmazytisches Lymphom; MW, Morbus Waldenström; ZNS, Zentrales Nervensystem; TU, Tumor; CA, Karzinom; GIT, Gastrointestinaltrakt; SD, stable disease (unveränderter Krankheitszustand)

Bemerkung: Von 110 Patienten wurden 27 Patienten nicht randomisiert. Zehn der nicht randomisierten Patienten hatten jedoch eine partielle Remission erreicht. Der häufigste Grund für einen Studienabbruch dieser Patienten war eine Rituximabunverträglichkeit.

3.2 Patientencharakteristika

Um die Vergleichsgruppen auf Homogenität prüfen und mögliche Einflussfaktoren auf die Therapieergebnisse diskutieren zu können, werden die initialen (= vor Induktion) Patientencharakteristika, sowohl bezogen auf die gesamte Patientengruppe, als auch auf die jeweiligen Vergleichsarme der später Randomisierten beschrieben. Da die LPL/Waldenström-Patienten als eine einheitliche Patientengruppe zusammengefasst wurden, wurde keine separate Auftrennung der Patientencharakteristika auf die Subentität MW durchgeführt.

Alter, Geschlecht: Das mediane Alter der Patienten betrug 67 Jahre bei einer Spannweite von 41 bis 79 Jahren. Dabei hatten 38 Patienten initial ein Alter von ≥ 70

Jahren. Im 1. Arm (Erhaltung) hatten 14 Patienten bei Einschluss in die Studie ein Alter von ≥ 70 Jahren, 5 Patienten mehr als im 2. Arm (Nachbeobachtung).

Die Geschlechter waren bei Einschluss in die Studie ungleich verteilt. Siebzig Patienten (63,6%) waren männlich und 40 Patienten (36,4%) weiblich. Die Verteilung der Geschlechter auf die beiden Vergleichsarme war jedoch ähnlich.

Knochenmarksbefall: Initial wurde bei 108 Patienten der Knochenmarksbefall bestimmt und bei 106 Patienten nachgewiesen. Unter den Randomisierten wurde bei allen Patienten im 1. Arm (Erhaltung) und 37 Patienten (94,9%) im 2. Arm (Nachbeobachtung) initial ein Knochenmarksbefall nachgewiesen.

Lymphknoten (LK)-Befall: Ein Patient konnte hinsichtlich des LK-Befalls nicht ausgewertet werden (nicht randomisiert). Bei 46 Patienten lag initial kein LK-Befall vor. Die Mehrheit dieser Patienten wurde später in den 1. Arm (Erhaltung) randomisiert. Dreizehn aller Patienten wiesen nur eine befallene LK-Region auf; bei 10 Patienten wurden 2, bei 9 Patienten 3 und bei 6 Patienten 4 befallene LK-Regionen gezählt. Von 25 Patienten mit initial mindestens 5 befallenen LK-Regionen wurden 7 später in den 1. Arm und 12 in den 2. Arm (Nachbeobachtung) randomisiert.

Große Tumormasse (GT): Ein "Bulk Disease" lag initial bei 7 Patienten vor. Von diesen wurden später 6 randomisiert. Dabei gehörten alle zur Nachbeobachtungsgruppe. Die Verteilung der Patienten mit einer GT auf die Vergleichsarme war entsprechend statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,0086$).

Extranodalbefall: Bei 95 Patienten (86,4%) war initial nur ein Extranodalbefall nachweisbar. Mit Ausnahme von einem Patienten (nicht randomisiert) entsprach der Extranodalbefall bei den übrigen Patienten einem Knochenmarksbefall. Aufgrund des häufigen Knochenmarksbefalls wurde die Verteilung der Extranodalbefälle auf die Vergleichsarme ab einer Anzahl von 2 untersucht. Demnach waren bei 13 Patienten ≥ 2 extranodale Organe oder Körperregionen befallen, von diesen wurden 9 randomisiert (1. Arm: 5; 2. Arm: 4). Von den Randomisierten wies ein Patient 3 extranodal befallene Organe/Regionen auf (1. Arm), alle übrigen 2. Die max. Anzahl an Extranodalbefällen betrug 4 und kam nur in einem Fall vor (nicht randomisiert).

Milzbefall: Initial wurde bei 43 Patienten (39,1%) ein Milzbefall diagnostiziert, wobei bei 67 Patienten Daten zum Milzbefall dokumentiert waren. Von den Patienten mit Milzbefall wurden 37 randomisiert, 16 in den 1. Arm (Erhaltung) und 21 in den 2. Arm (Nachbeobachtung).

B-Symptome: Während 75 Patienten vor Therapiebeginn keine B-Symptome aufwiesen, zeigten sich bei 35 Patienten derartige Ereignisse. In den 1. Arm wurden 18 und in den 2. Arm 9 Patienten randomisiert.

Hyperviskositätssyndrom (nur MW): Unter den Indikationen zur Therapie waren Symptome aufgrund einer zu hohen Blutviskosität bei 18 MW-Patienten initial zu beobachten. Der mediane IgM-Wert betrug für diese Patienten 58,9 g/l. Zehn Patienten wurden später in den 1. Arm (Erhaltung) und 5 in den 2. Arm (Nachbeobachtung) randomisiert. Die medianen IgM-Werte betrugen für die jeweiligen Arme 55,7 g/l (1. Arm) und 67,9 g/l (2. Arm).

Ann-Arbor-Stadien: Aufgrund des charakteristischen Knochenmarkbefalls befanden sich 109 Patienten bei Einschluss in die Studie im Stadium IV nach Ann Arbor. Bei einem MW-Patienten jedoch (nicht randomisiert) war das Knochenmark initial nicht befallen (bei deutlichem Darmbefall). Unter den randomisierten Patienten wurde, mit Ausnahme von einem Patienten im Stadium III bei ausgedehnter Lymphadenopathie mit rascher Tumorprogredienz (2. Arm), allen initial ein Stadium IV zugeordnet.

Performance Status (PS) oder klinischer Zustand: Ein PS von 0 besaßen initial 71 Patienten. Davon wurden 57 später randomisiert (1. Arm: 28; 2. Arm 29). Von 34 Patienten mit einem initialen PS von 1, wurden später 23 randomisiert (1. Arm: 13; 2. Arm: 10). Nur 5 Patienten besaßen ein PS von 2. Von diesen Patienten wurden 3 randomisiert (1. Arm).

Prognoseindizes (IPSSWM/IPI)

IPSSWM: Bei 10 Patienten konnte kein Score ermittelt werden. Bei diesen Patienten wurde von den hierfür zu betrachtenden Laborwerten das β 2-Mikroglobulin nicht bestimmt. Zusammenfassend enthielt die niedrige Risikogruppe 18 Patienten, von denen 6 Patienten einen Score von 0 und 12 Patienten einen Score von 1 erreichten. Vier Patienten mit einem Score von 1 sowie ein weiterer Patient (Score: n.e., nicht evaluierbar) mit einem Score von 0 oder 1 waren >65 Jahre alt und wurden der mittleren Risikogruppe hinzugerechnet. Die mittlere Risikogruppe umfasste 33 Patienten, von denen 5 Patienten das Kriterium Alter >65 Jahre erfüllten und 28 Patienten 2 Punkte im Score-System erzielten; beides Alternativen für die mittelgradige Risikogruppe (s. Kapitel 1.3). Zur hohen Risikogruppe gehörten 38 Patienten. Neun Patienten konnten zu keiner Risikogruppe zugeteilt werden.

IPI: Initial besaßen 27 Patienten ein niedriges, 58 Patienten ein niedrig-mittelgradiges, 23 Patienten ein mittel-hochgradiges und ein Patient ein hochgradiges Risiko im Hin-

blick auf die Prognose der Erkrankung. Bei einem Patienten konnte der IPI-Score nicht bestimmt werden, da die Angaben zu den hierfür notwendigen Prognosefaktoren nicht vollständig waren.

Sowohl beim IPI als auch beim IPSSWM waren die Unterschiede der jeweiligen Risikogruppen zwischen den Vergleichsgruppen nicht signifikant.

Immunglobulin M (IgM) (nur MW): Bei 97 von 98 MW-Patienten wurde das IgM im Serum initial bestimmt. Der mediane IgM-Wert betrug hierbei 23,8 g/l (Spannweite: 1,1-134 g/l), zwei Patienten besaßen nur ein schwach positives IgM (im Normwertebereich 0,4-2,3 g/l).

Im 1. Arm (Erhaltung) betrug der initiale IgM-Medianwert 34,1 g/l (Spannweite: 1,1 - 98,0 g/l), im 2. Arm (Nachbeobachtung) 23,0 g/l (Spannweite: 2,1-95,9 g/l). Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren nicht signifikant ($p=0,4958$).

Ein IgM-Wert >30 g/l lag initial bei 48 Patienten vor. Von diesen wurden 37 später randomisiert (1. Arm: 22; 2. Arm: 15). Ein IgM-Wert >50 g/l lag initial bei 23 Patienten vor. Von diesen wurden später 20 randomisiert (1. Arm: 10; 2. Arm: 10).

Immunglobulin G (IgG): Bei 108 Patienten wurde das IgG initial bestimmt. Der mediane IgG-Wert betrug 7,1 g/l (Spannweite: 0,1-52,8 g/l). Bezogen auf die beiden Arme lag dieser bei 6,8 g/l (Spannweite: 0,1-20,2 g/l) im 1. Arm (Erhaltung) und bei 8,1 g/l (Spannweite: 2,9-52,8 g/l) im 2. Arm (Nachbeobachtung), wobei im 2. Arm bei 38 Patienten das IgG bestimmt wurde. Der mediane IgG-Wert war im 2. Arm initial statistisch signifikant höher als im 1. Arm ($p=0,0446$).

Bei 68 Patienten lag der initiale IgG-Wert <8 g/l (Normwert: 8,0-17,0 g/l). Im 1. Arm traf dies bei 31 Patienten und im 2. Arm bei 19 Patienten zu.

Immunglobulin A (IgA): Bei 108 Patienten wurde das IgA initial bestimmt. Der IgA-Wert betrug im Median 0,75 g/l (0,02-44,8 g/l). Auf die beiden Arme bezogen lag dieser bei 0,74 g/l (Spannweite: 0,02-2,90 g/l) im 1. Arm und 0,92 g/l (Spannweite: 0,13-3,79 g/l) im 2. Arm. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p=0,2748$).

Ein IgA-Wert $<0,7$ g/l (Normwert: 0,7-4,0 g/l) lag bei 45 Patienten vor. Dies traf bei 19 Patienten im 1. Arm und 15 Patienten im 2. Arm zu, wobei im 2. Arm bei einem Patienten das IgA nicht bestimmt wurde.

Hb: Bezüglich des Hämoglobins war eine Therapie bei einem Hb-Wert von <10 g/dl indiziert. Der mediane Hb-Wert betrug initial 10,1 g/dl (Spannweite: 5,3-16,6 g/dl). Im 1. Arm lag dieser bei 9,9 g/dl (Spannweite: 5,3-16,1 g/dl) und im 2. Arm bei 10,0 g/dl (Spannweite: 6,4-16,1 g/dl).

Ein Hb-Wert <10 g/dl lag initial bei 54 Patienten vor. Von diesen wurden 42 später randomisiert (1. Arm: 23; 2. Arm: 19). Ein Hb-Wert ≤11 g/dl lag bei 78 Patienten vor. Von diesen wurden 60 später randomisiert (1. Arm: 31; 2. Arm: 29).

LDH: LDH wurde bei 108 Patienten initial bestimmt. Der Medianwert betrug 166 U/l (Spannweite: 80-654 U/l). Bei 20 Patienten lag der LDH-Wert >240 U/l. Von diesen wurden 5 in den 1. Arm und 10 in den 2. Arm randomisiert, wobei die jeweiligen Medianwerte 162 U/l bzw. 163 U/l betrugen.

β2-Mikroglobulin: Bei 94 Patienten wurde initial das β2-Mikroglobulin bestimmt. Der Medianwert betrug 3,3 mg/l (Spannweite: 0,7-23,5 mg/l). Bei 55 Patienten lag der β2-Mikroglobulin-Wert >3 mg/l. Von diesen wurden 43 später randomisiert, 20 in den 1. Arm und 23 in den 2. Arm, wobei im 1. Arm (Erhaltung) bei 40 Patienten und im 2. Arm (Nachbeobachtung) bei 32 Patienten das β2-Mikroglobulin bestimmt wurde. Die Medianwerte betrugen hierbei 3,1 (1. Arm) bzw. 3,5 mg/l (2. Arm).

Zyklenanzahl und Dosisreduktion in der Induktion bezogen auf alle Patienten (n=110):

Während der Induktionstherapie (6 Zyklen B-R+2 Zyklen Rituximab) wurden insgesamt 778 Zyklen verabreicht bei einer max. möglichen Gesamtanzahl von 880 Therapiezyklen. Die mediane Zyklenanzahl betrug 7. Die „volle Dosis“ der Induktionstherapie erhielten 58 Patienten (52,7%). Diese ist definiert als die Dosis, die einem Patienten im 1. Zyklus gegeben wird und bis zum 8. Zyklus unverändert bleibt.

In 88 (11,3%) der erreichten Zyklen wurde die Dosis des Bendamustins um unterschiedliche Prozentwerte reduziert, bei einer Spannbreite von 16%-100%. Dabei erfolgte in 7 der erreichten Zyklen keine Bendamustin-Gabe (Dosisreduktion um 100%). Die mediane Dosisreduktion für Bendamustin betrug 23%. Bei 28 (25,5%) Patienten wurde mindestens einmal die Dosis von Bendamustin reduziert.

Rituximab wurde in 10 Zyklen nicht und ansonsten ohne Dosisreduktion verabreicht. Sechs Patienten haben in mindestens einem Zyklus kein Rituximab verabreicht bekommen. Tabelle 5 fasst die Zyklenanzahl bzw. Dosisreduktionen in der Induktionstherapie zusammen.

Zyklenanzahl und Dosisreduktion in der Induktion bezogen auf die später randomisierten Patienten (n=83):

Im 1. Arm wurden 98,9% der maximal für diesen Arm erreichbaren Zyklen in der Induktion (352=8x44) erreicht. Für den 2. Arm errechneten sich 99,7% der maximal

erreichbaren Zyklen (312=8x39). Die mediane Zyklenanzahl der Induktionstherapie betrug 8 pro Arm.

Bendamustin wurde im 1. Arm in 47 Zyklen (13,5% der erreichten Zyklen) reduziert. Die mediane Dosisreduktion betrug hierbei 22% (Spannweite: 16%-100%), wobei bei 2 Patienten jeweils in einem Zyklus kein Bendamustin verabreicht wurde. Im 2. Arm wurde Bendamustin in 32 Zyklen (10,3% der erreichten Zyklen) reduziert. Hier betrug die mediane Dosisreduktion 24% (Spannweite: 21-100%), wobei bei einem Patienten in einem Zyklus keine Bendamustin-Gabe erfolgte.

Im 1. Arm bekamen 29 Patienten (65,9%) die „volle Dosis“ während der Induktion verabreicht. Zwei Patienten hatten nur 6 Zyklen (B-R) erreicht. Im 2. Arm bekamen 30 Patienten (76,9%) die „volle Induktionsdosis“ verabreicht. Einem Patienten wurde der 8. Therapiezyklus nicht verabreicht. Die Verteilung der vollen Induktionsdosis auf die Patienten der beiden Vergleichsarme war statistisch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,3351$). Ebenso war die Anzahl der Patienten mit einer reduzierten Bendamustin-Dosis in der Induktion zwischen den beiden Armen nicht statistisch signifikant different ($p=0,6202$)

Der Einsatz an Wachstumsfaktoren (G-CSF) unterschied sich in den beiden Armen nicht signifikant ($p=0,4738$). Tabelle 6 fasst die in der Induktion zuvor verabreichte Zyklenanzahl bzw. Dosisreduktionen der 83 Patienten zusammen.

Tabelle 5: Zusammenfassung Zyklenanzahl/Dosisreduktion in der Induktion

| | |
|--|-----------------------------------|
| max. erreichbare Zyklenanzahl | 880 |
| erreichte Zyklenanzahl, n (%) | 778 (88,4) |
| Mediane Zyklenanzahl (Spannweite) | 7 (1-8) |
| Mediane Dosisreduktion B (Spannweite) | um 23% (16%-100%) |
| | Zyklenanzahl |
| Dosisreduktion B | 88 (11,3% der erreichten Zyklen) |
| R-Gabe: Ø | 10 (1,3 % der erreichten Zyklen) |
| | Patientenanzahl n=110, (%) |
| „Volle Dosis“ ¹ | 58 (52,7) |
| Dosisreduktion B | 28 (25,5) |
| mit ≥ 1 Zyklus ohne R-Gabe | 6 (5,5) |
| Abkürzungen: B, Bendamsutin; R, Rituximab; Ø, keine | |
| ¹ Die „volle Dosis“ bei einem Patienten ist erreicht, wenn über die gesamte Induktionstherapie in keinem der acht Zyklen (2 B-R+2R) die Dosis um einen bestimmten Wert von der Initialdosis reduziert wird. | |

Tabelle 6: Zyklenanzahl/Dosisreduktion in der Induktionstherapie der (später) randomisierten Patienten

| | 1. Arm | 2. Arm |
|--|----------------------------------|----------------------------------|
| Max. erreichbare Zyklenanzahl in der Induktion | 352 (=8x44) | 312 (=8x39) |
| Erreichte Zyklen in der Induktion, n (%) | 348 (98,9) | 311 (99,7) |
| Mediane Zyklenanzahl (Spannweite) | 8 (6-8) | 8 (7-8) |
| Zyklen mit Dosisreduktion B ¹ | 47 (13,5% der erreichten Zyklen) | 32 (10,3% der erreichten Zyklen) |
| Mediane Dosisreduktion B (Spannweite) | um 22% (16-100) | um 24% (21-100) |
| Zyklen ohne R-Gabe | 4 | 1 |
| Zyklen mit Einsatz von G-CSF, n (%) | 31 (8,8) | 22 (7,1) |
| Patienten | n=44 | n=39 |
| mit „voller Dosis“, n (%) ² | 29 (65,9) | 30 (76,9) |
| mit Dosisreduktion B, n (%) | 13 (29,5) | 9 (23,1) |
| mit ≥ 1 Zyklus ohne R-Gabe, n (%) | 2 | 1 |
| Abkürzungen: R, Rituximab; B, Bendamustin; G-CSF, Granulocyte-Colony Stimulating Factor Patienten, die später in den Erhaltungsarm randomisiert wurden, gehören zum 1. Arm. Patienten, die später in die Nachbeobachtung kamen, gehören zum 2. Arm. ¹ Im 1. Arm wurde in 4 Zyklen der vorangegangenen Induktionstherapie kein Rituximab verabreicht. ² siehe Erläuterung zur „vollen Dosis“ unter Tabelle 5 | | |

Zusammenfassung der Patientencharakteristika

Zusammengefasst waren von 110 Patienten 98 Waldenström- und 12 LPL-Patienten. Der männliche Patientenanteil war bei Einschluss in die Studie deutlich größer als der weibliche, jedoch waren die Geschlechter gleichmäßig auf die Vergleichsarme verteilt. Bezüglich der drei Risikograde nach IPSSWM besaßen die meisten Patienten initial ein hochgradiges Risikoprofil. Mit Ausnahme eines Patienten wurden alle einem Stadium IV nach Ann-Arbor zugeordnet. Knapp 2/3 der Patienten besaßen keine Einschränkung im Allgemeinwohlsein. Mehr als die Hälfte der Patienten wies eine Lymphadenopathie auf. Im 2. Arm befanden sich signifikant mehr Patienten mit einer großen Tumormasse ($p=0,0086$), zudem lag der mediane IgG-Wert im 2. Arm initial signifikant höher als im 1. Arm ($p=0,0446$). Im 1. Arm lag er unter dem Norm-bereich. Die übrigen Patientencharakteristika unterschieden sich zwischen den Vergleichsarmen nicht signifikant voneinander.

Tabelle 7 fasst die Patientencharakteristika in einer Übersicht zusammen.

Tabelle 7: Patientencharakteristika mit Verteilung auf die Vergleichsarme

| | Gesamt LPL/MW n=110 | RANDOMSIERT (n=83) | |
|--|-------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| | | Erhaltung 1. Arm n=44 | Nachbeobachtung 2. Arm n=39 |
| | | | |
| MW, n (%) | 98 (89,1) | 41 (93,2) | 34 (87,2) |
| LPL, n (%) | 12 (10,9) | 3 (6,8) | 5 (12,8) |
| Alter, n (%) | | | |
| Median (Jahre) | 67 | 66 | 63 |
| ≥70 | 38 (34,5) | 14 (31,8) | 9 (23,1) |
| Spannbreite (Jahre) | 41-79 | 41-79 | 43-79 |
| Geschlecht, n (%) | | | |
| männlich | 70 (63,6) | 27 (61,4) | 24 (61,5) |
| weiblich | 40 (36,4) | 17 (38,6) | 15 (38,5) |
| Knochenmarkbefall, n (%) ¹ | 106 (96,4) | 44 (100) | 37 (94,9) |
| Lymphknotenbefall, n (%) ² | | | |
| 0 | 46 (41,8) | 22 (50) | 15 (38,5) |
| 1 | 13 (11,8) | 4 (0,1) | 5 (12,8) |
| 2 | 10 (9,1) | 5 (11,4) | 2 (5,1) |
| 3 | 9 (8,1) | 5 (11,4) | 2 (5,1) |
| 4 | 6 (5,4) | 1 (0,01) | 3 (7,7) |
| ≥5 | 25 (22,7) | 7 (15,9) | 12 (30,8) |
| n.e. | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |
| Große Tumormasse, n (%) | 7 (6,4) | 0 (0) | 6 (15,4) |
| Extranodalbefall (≥2), n (%) | 13 (11,8) | 5 (11,4) | 4 (10,3) |
| Milzbefall, n (%) ³ | 43 (39,1) | 16 (36,4) | 21 (53,8) |
| B-Symptome, n (%) | 35 (31,8) | 18 (40,9) | 9 (23,1) |
| Hyperviskositätssyndrom | n=98 | n=41 | n=34 |
| | 18 (18,4) | 10 (24,4) | 5 (14,7) |
| Ann-Arbor-Stadium, n (%) ⁴ | | | |
| III | 1 (0,9) | 0 (0) | 1 (2,6) |
| IV | 109 (99,1) | 44 (100) | 38 (97,4) |
| PS, n (%) ⁵ | | | |
| 0 | 71 (64,5) | 28 (63,6) | 29 (74,4) |
| 1 | 34 (30,1) | 13 (29,5) | 10 (25,6) |
| 2 | 5 (4,5) | 3 (6,8) | 0 (0) |
| Risiko nach IPI, n (%) | | | |
| niedrig | 27 (24,5) | 13 (29,5) | 11 (28,2) |
| niedrig-mittelgradig | 58 (52,7) | 23 (53,3) | 17 (43,6) |
| mittel-hochgradig | 23 (20,1) | 7 (15,9) | 11 (28,2) |
| hochgradig | 1 (0,9) | 0 (0) | 1 (2,6) |
| n.e. | 1 (0,9) | 0 (0) | 0 (0) |

Fortsetzung von Tabelle 7 auf der nächsten Seite

| IPSSWM, n (%) | n=98 | n=41 | n=34 |
|--|------------------|------------------|------------------|
| Score 0 | 6 (6,1) | 4 (9,1) | 0 (0) |
| Score 1 | 16 (16,3) | 5 (12,2) | 7 (20,6) |
| Score 2 | 28 (28,6) | 14 (34,1) | 10 (29,4) |
| Score >2 | 38 (38,8) | 14 (34,1) | 14 (41,2) |
| n.e. ⁶ | 10 (10,2) | 4 (9,8) | 3 (8,8) |
| Risikograd, n (%) | n=98 | n=41 | n=34 |
| niedrig | 18 (18,4) | 10 (24,4) | 6 (17,6) |
| mittelgradig | 33 (33,7) | 14 (34,1) | 11 (32,3) |
| hoch | 38 (38,8) | 14 (34,1) | 14 (41,2) |
| n.e. ⁶ | 9 (9,2) | 3 (7,3) | 3 (8,8) |
| LDH >240 U/l, n (%) ⁷ | n=98 | n=41 | n=34 |
| Median (U/l) (Spannweite) | 166 (80-654) | 161,5 (83-654) | 163 (99-524) |
| β2-Mikroglobulin >3 mg/l, n (%) ⁸ | n=98 | n=41 | n=34 |
| Median (mg/l) (Spannweite) | 3,3 (0,7-23,5) | 3,1 (1,0-7,4) | 3,5 (1,5-23,5) |
| IgM (nur WM), n (%) ⁹ | n=98 | n=41 | n=34 |
| >30 g/l | 48 (49,0) | 22 (53,7) | 15 (44,1) |
| >50 g/l | 23 (23,5) | 10 (24,4) | 10 (29,4) |
| Median (g/l) (Spannweite) | 23,8 (1,1-134,0) | 34,1 (1,1-98,0) | 23,0 (2,1-95,9) |
| IgG, n (%) ¹⁰ | n=98 | n=41 | n=34 |
| <8 g/l | 68 (61,8) | 31 (70,5) | 19 (48,7) |
| Median (g/l) (Spannweite) | 7,1 (0,1-52,8) | 6,8 (0,1-20,2) | 8,1 (2,9-52,8) |
| IgA, n (%) ¹⁰ | n=98 | n=41 | n=34 |
| <0,7 g/l | 45 (40,9) | 19 (43,2) | 15 (38,5) |
| Median (g/l) (Spannweite) | 0,75 (0,02-44,8) | 0,74 (0,02-2,90) | 0,92 (0,13-3,79) |
| Hb, n (%) | n=98 | n=41 | n=34 |
| <10 g/dl | 54 (49,1) | 23 (52,3) | 19 (48,7) |
| ≤11 g/dl | 78 (70,9) | 31 (70,5) | 29 (74,4) |
| Median (g/dl) (Spannweite) | 10,1 (5,3-16,6) | 9,9 (5,3-16,1) | 10,0 (6,4-16,1) |
| Mediane Zyklusanzahl (Spannweite) | 7 (1-8) | 8 (6-8) | 8 (7-8) |
| Dosisreduktion (B), n (%) | 28 (25,5) | 13 (29,5) | 9 (23,1) |

Abkürzungen: LPL, Lymphoplasmozytisches Lymphom; MW, Morbus Waldenström; n.a., not available; n.e., not evaluable; PS, performance status oder WHO Performance; IPI, international prognostic index, IPSS, international prognostic score system; MW, Morbus Waldenström; LDH, Laktatdehydrogenase; Hb, Hämoglobin; Ig, Immunglobulin; B, Bendamustin

¹ Der initiale Knochenmarksbefall wurde bei 108 Patienten bestimmt.

² Die jeweiligen Zahlen beziehen sich auf die Anzahl der befallenen Lymphknotenregionen.

³ bei 67 Patienten lagen Angaben zum Milzbefall vor → 1. Arm: 26; 2. Arm: 27.

⁴ Ein Stadium I oder II nach Ann Arbor lag bei keinem Patienten vor (s. Kapitel 2 Ausschlusskriterien)

⁵ Ein PS >2 oder WHO Grad III oder IV lag bei keinem Patienten vor (s. Kapitel 2 Ausschlusskriterien)

⁶ Unter „n.e.“ wurde ein Patient, der einen Score von max. 1 besaß, zum niedrigen Risikograd zugeteilt.

⁷ Die LDH wurde bei 108 Patienten bestimmt.

⁸ Das β2-Mikroglobulin wurde bei 94 Patienten bestimmt, im 1. Arm bei 40 und im 2. Arm bei 32 Patienten.

⁹ Bei 109 aller Patienten und 97 der MW-Patienten wurde das IgM bestimmt.

¹⁰ Das IgG und IgA wurde bei 108 Patienten bestimmt, im 2. Arm jeweils bei 38 Patienten.

3.3 Datenanalyse der Induktionstherapie

3.3.1 Ansprechen auf die Therapie (Remissionsergebnisse)

Von 110 Patienten zeigten 84,5% (93 Patienten) ein Ansprechen auf die Induktionstherapie, darunter erreichte ein Patient eine CR. Zwölf Patienten (10,9%) haben nicht auf die Induktionstherapie angesprochen; darunter zeigten 5 Patienten (4,5%) einen SD; bei 7 Patienten (6,4%) kam es zu einer PD der Erkrankung, im Median nach 6 Zyklen (Spannweite 3-7 Zyklen). Bei 2 Patienten war der Remissionsstatus nicht beurteilbar (1,8%), 3 Patienten (2,7%) verstarben frühzeitig (ohne Abschluss-Staging) nach dem 1., 2. und 6. Zyklus. Todesursachen waren in entsprechender Reihenfolge: Blutige Stühle, atypische Pneumonie, Sepsis. Tabelle 8 fasst die Remissionsraten zusammen.

Tabelle 8: Therapieansprechen nach Induktionstherapie (B-R)

| Remissionsstatus nach B-R | Gesamt n=110 |
|--|--------------|
| ORR (PR+CR), n (%) | 93 (84,5) |
| PD, n (%) | 7 (6,4) |
| SD, n (%) | 5 (4,5) |
| n.e., n (%) | 2 (1,8) |
| e.d., n (%) | 3 (2,7) |
| Abkürzungen: B-R, Bendamustin+Rituximab; ORR, overall response rate (Gesamtansprechrates); PR, partial response (partielle Remission); CR, complete response (komplette Remission); PD, progressive disease (Krankheitsprogression); SD, stable disease (unveränderter Krankheitsstatus); n.e., not evaluable (nicht auswertbar); e.d., early death (frühzeitiger Tod) | |

3.3.2 Korrelation zwischen Remission und Patientencharakteristika

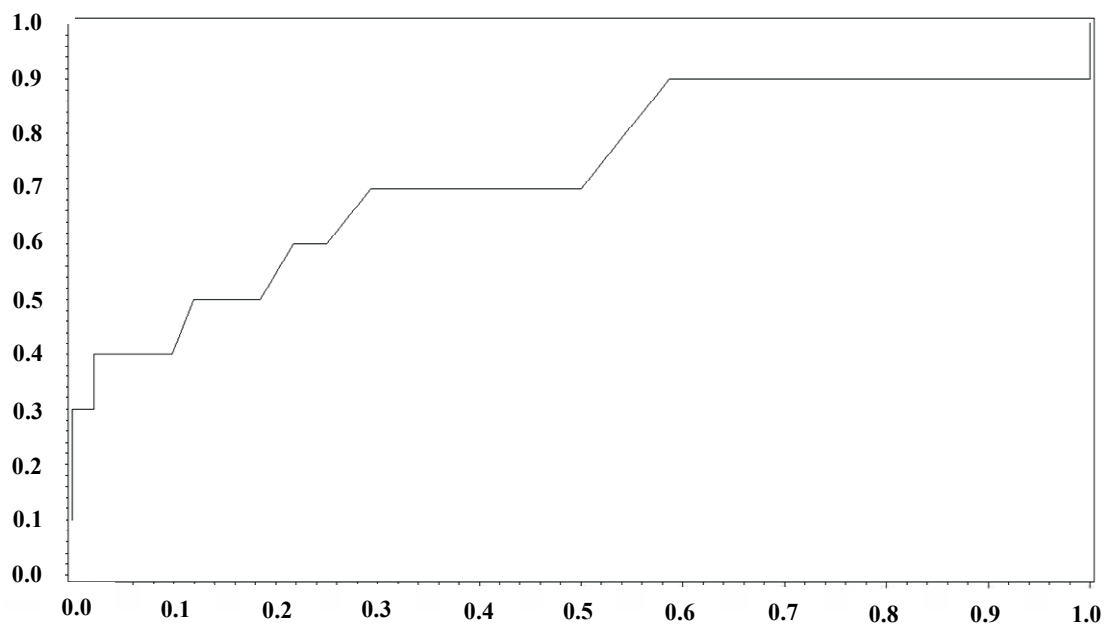
Bei 105 Patienten konnte der Remissionsstatus am Ende der Induktionstherapie bestimmt werden. Von diesen befanden sich 93 Patienten (88,6%) in Remission. Zur Durchführung einer multivariablen Analyse wurden für alle 105 Patienten zunächst die Faktoren Alter, Geschlecht, β 2-Mikroglobulin, Immunglobuline, LDH, Hb, PS, GT, B-Symptome, LK-, Extranodal- und Milzbefall, Hyperviskositätssyndrom, IPSSWM, als mögliche Einflussgrößen in einer univariablen Analyse hinsichtlich der Zielgröße (Remission) ausgewertet. Die Faktoren, die in der univariablen Analyse eine Signifikanz (p-Wert <0,05) hinsichtlich des Erreichens einer Remission zeigten, wurden in der multivariablen Analyse eingeschlossen. Dazu gehörten: Extranodaler Befall

($p=0,0109$) und LK-Befall ($p=0,0181$); die p-Werte für die multivariable Analyse zeigt Tabelle 9. Für diese beiden Parameter wurden die resultierenden relativen Häufigkeitsverteilungen in Form von Sensitivität (Richtig-Positiv-Rate) und Falsch-Positiv-Rate ermittelt. Die ROC-Analyse (s. Abbildung 3) verdeutlicht, wie gut die Remission zutrifft, basierend auf die beiden Variablen (Extranodal- und LK-Befall). Der AUC-Wert ergab 0,731; 95% CI [0,5218; 0,9402].

Tabelle 9: Ergebnisse der multivariablen Analyse

| | Koeff. [95% CI] | OR [95% CI] | p-Wert |
|--|-----------------------------------|------------------------------|---------------|
| Extranodalbefall (0-4 Regionen/Organe) | 0,9581 [-0,002; 1,919] | 2.607 [0,998; 6,811] | 0,0505 |
| LK-Befall (0-10 Regionen) | 0,2088 [-0,024; 0,441] | 1.232 [0,976; 1,555] | 0,0786 |
| Abkürzungen: p, Irrtumswahrscheinlichkeit (für die binäre logistische Regression wurde das Signifikanzniveau $\alpha < 0,10$ gewählt); Koeff., Regressionskoeffizient; OR, Odds ratio (Chancenverhältnis stable disease oder Progress zu Remission); CI, Konfidenzintervall; LK, Lymphknotenbefall | | | |

Richtig-Positiv-Rate



Falsch-Positiv-Rate

Abbildung 3: ROC-Analyse basierend auf Extranodalbefall und LK-Befall

ROC, Receiver-Operating-Characteristic (-Kurve); x-Achse: Falsch-Positiv-Rate (Fehlerquote); y-Achse: Richtig-Positiv-Rate (Trefferquote); Die Güte der logistischen Regression ergibt sich anhand der AUC („area under the curve“) = 0,731, AUC=1 → Modell optimal (kein Zufall); AUC=0,5 (Winkelhalbierende, Diagonale) → Werte nahe der Diagonalen bedeuten: Trefferquote=Fehlerquote (Zufallsprozess)

Um das Modell für die klinische Aussagekraft zu vereinfachen, wurden die beiden Faktoren separat bezüglich der Vorhersagewerte weiter analysiert. Aufgrund der höheren Variabilität war der LK-Befall (Regressionskoeffizient (Koeff.) 0,0232; 95% CI [0,031; 0,433], Odds Ratio (OR) 1,261; 95% CI [1,031; 1,542], $p=0,0240$) besser geeignet, da eine große Mehrheit der Patienten ($n=90$) genau einen extranodalen Befall zeigten. Bei einem AUC-Wert von 0,6979; 95% CI [0,5212; 0,8747] läge der optimale Schwellenwert beim LK-Befall bei 4 (LK-regionen) mit einer Sensitivität von 64% und einer Spezifität von 75%. Demnach wäre ein LK-Wert zwischen 1 und 3 ein negativer Befund (man würde eine Remission erwarten); bei einem Schwellenwert ab 4 wäre der Befund positiv (keine Remission). Die Prävalenz betrug 10,6%. Bei den genannten Werten für die Sensitivität und die Spezifität ergäbe sich ein positiver Vorhersagewert von $7/30=23\%$ (keine Remission bzw. SD oder PD) und ein negativer Vorhersagewert (Erreichen einer Remission) von $70/74=95\%$.

3.3.3 Remissionsergebnisse mit Bezug auf prognostische Indizes

Nach dem IPI errechnete sich bei den meisten Patienten ein niedrig-mittelgradiges Risiko (Grad II) und am zweit häufigsten ein niedriges Risiko (Grad I). Hierbei nimmt die Remissionsrate von Grad I auf Grad II ab (von 92,6% auf 82,8% der jeweiligen Risikogruppe). Zwischen den Gruppen mit den Risikograden II und III+IV ist der prozentuale Anteil der Patienten mit erreichter Remission (PR und CR) nahezu konstant.

Nach dem IPSSWM errechnete sich bei den meisten Waldenström-Patienten ein hohes Risiko und am zweithäufigsten ein mittleres Risiko. Die Remissionsrate nimmt von Grad I auf Grad II von 88,9% auf 84,5% ab und bleibt insgesamt über alle 3 Risikogruppen konstant. Im Vergleich zum IPI nimmt hier jedoch die Progressionsrate (Risikograd I (niedrig): 0%, II (mittel): 3%, III (hoch): 10,5%) zu. Diese Zunahme ist statistisch nicht signifikant ($p=0,3803$).

Bei hohen Remissionsraten und entsprechend geringen Progressionen zeigt sich keine signifikante Verteilung der Remissionsraten auf die Risikogruppen (s. Tabelle 10+11).

Tabelle 10: Remissionsergebnisse bezogen auf den IPI

| IPI (Risikograd) | I, n (%) | II, n (%) | III+IV, n (%) | n.e., n (%) |
|---|------------------|------------------|----------------------|--------------------|
| Gesamt, n=110 | 27 (24,5) | 58 (52,7) | 24 (21,8) | 1 (0,9) |
| Remissionsstatus | | | | |
| PR/CR | 25 (92,6) | 48 (82,8) | 20 (83,3) | 0 (0) |
| PD | 0 (0) | 5 (8,6) | 2 (8,3) | 0 (0) |
| SD | 1 (3,7) | 2 (3,4) | 0 (0) | 1 (100) |
| n.e./ e.d. | 1 (3,7)/0 (0) | 2 (3,4)/1 (1,7) | 0 (0)/2 (8,3) | 0 (0)/0 (0) |
| Abkürzungen: IPI, Internationaler Prognoseindex; I, niedriges Risiko; II, niedriges-mittelgradiges Risiko; III, mittelgradiges-hohes Risiko; IV, hohes Risiko; n.e., not evaluable (nicht auswertbar); PR, partial response (partielle Remission); CR, complete response (komplette Remission); PD, progressive disease (Progression); SD, stable disease; e.d., early death (frühzeitiger Tod) | | | | |

Tabelle 11: Remissionsergebnisse bezogen auf den IPSSWM

| IPSSWM (Risikograd) | niedrig, n (%) I | mittel, n (%) II | hoch, n (%) III | n.e., n (%) |
|--|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------|
| Gesamt, n=98 | 18 (18,4) | 33 (33,7) | 38 (38,8) | 9 (9,2) |
| Remissionsstatus | | | | |
| PR/CR | 16 (88,9) | 28 (84,5) | 33 (86,8) | 7 (77,8) |
| PD | 0 (0) | 1 (3,0) | 4 (10,5) | 0 (0) |
| SD | 2 (11,1) | 1 (3,0) | 1 (2,6) | 1 (11,1) |
| n.e./ e.d. | 0 (0)/0 (0) | 1 (3,0)/2 (6,1) | 0 (0)/0 (0) | 0 (0)/1(11,1) |
| Abkürzungen: IPSSWM, International prognostic scoring system for Waldenström's macroglobulinemia; n.e., not evaluable (nicht auswertbar); PR, partial response (partielle Remission); CR, complete response (komplette Remission); PD, progressive disease (Progression); SD, stable disease; e.d., early death (frühzeitiger Tod) | | | | |

Aufgrund der Tatsache, dass kein Score-System für LPL-Erkrankte existiert, zu den 5 Prognosefaktoren einzig das monoklonale IgM als Merkmalsunterschied steht und dieser erst bei einem Wert von >7g/dl in das Punktesystem miteinfließt, wurden nach dem IPSSWM zusätzlich zu den Waldenström-Patienten auch die LPL-Patienten mit berücksichtigt. Mit steigendem Risikograd ist eine geringe, statistisch nicht signifikante Abnahme der Remissionsraten zu erkennen, $p=0,4594$, (Tabelle 12). Die Progressionsrate nimmt zwischen Risikograd I (4,3%) und II (2,9%) ab und steigt für das Risikograd III auf 12,2%.

Tabelle 12: Remissionsergebnisse bezogen auf den IPSSWM (einschließlich LPL)

| IPSSWM (Risikograd) | niedrig, n (%) I | mittel, n (%) II | hoch, n (%) III | n.e., n (%) |
|---|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------|
| Gesamt, n=110 | 23 (20,9) | 34 (30,9) | 41 (37,3) | 12 (10,9) |
| Remissionsstatus | | | | |
| PR/CR | 20 (87,0) | 29 (85,3) | 34 (82,9) | 10 (83,3) |
| PD | 1 (4,3) | 1 (2,9) | 5 (12,2) | 0 (0) |
| SD | 2 (8,7) | 1 (2,9) | 1 (2,4) | 1 (8,3) |
| n.e./ e.d. | 0 (0)/0 (0) | 1 (2,9)/2 (5,9) | 1(2,4)/0 (0) | 0 (0)/1(8,3) |
| In dieser Darstellung wurden die LPL-Patienten für das IPSSWM mit berücksichtigt. Drei Patienten konnten keiner Risikogruppe zugeordnet werden. Fünf LPL-Patienten wurden zum Risikograd I addiert, ein Patient zum Risikograd II und 3 zum Riskiograd III. Abkürzungen: IPSSWM, International prognostic scoring system for Waldenström's macroglobulinemia; n.e., not evaluable (nicht auswertbar); PR, partial response (partielle Remission); CR, complete response (komplette Remission); PD, progressive disease (Progression); SD, stable disease; e.d., early death (frühzeitiger Tod) | | | | |

3.3.4 Veränderung der Immunglobuline und des Hämoglobins während der Induktion

Zu den Ergebnissen der Induktionstherapie sollen die Veränderungen der Immunglobuline IgM, IgG, IgA im Serum und des Hämoglobins beschrieben werden. Da das IgM ausschließlich für die Waldenström-Patienten von Bedeutung ist, wurde dessen Verlauf nur bezüglich dieser Patientengruppe berücksichtigt. Die übrigen Parameter (IgG, IgA) beziehen sich auf alle Patienten. Zu berücksichtigen ist, dass 2 Waldenström-Patienten ein nur schwach positives IgM initial aufwiesen (1,06 g/l; 2,08 g/l). Während die Medianwerte des IgM, IgG und IgA nach Induktionstherapie gesunken sind, ist der mediane Hb-Wert wie erwartet gestiegen. Das mediane Serum-IgM hat sich von 23,8 g/l um 80,3% auf 4,7 g/l, entsprechend auf ca. 19,7% des Ausgangswertes, statistisch signifikant reduziert ($p < 0,0001$). Das mediane IgG ist von 7,1 g/l um 21,1% auf 5,6 g/l, entsprechend auf 78,9% des Ausgangswertes und das mediane IgA von 0,75 g/l um 33,3% auf 0,50 g/l, entsprechend auf 66,7% des Ausgangswertes, statistisch signifikant abgefallen ($p < 0,0001$). Das mediane Hämoglobin hingegen ist nach Induktionstherapie um 24,8% von 10,1 auf 12,6 g/dl statistisch signifikant gestiegen

($p < 0,0001$). Abbildung 4 veranschaulicht die Ergebnisse der oben beschriebenen Laborveränderungen.

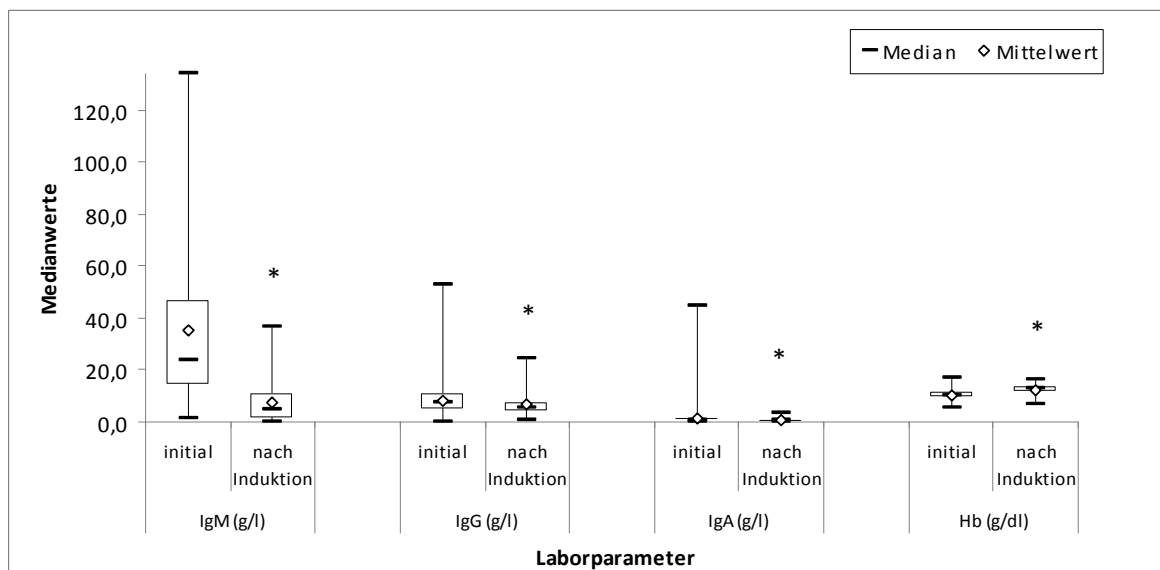


Abbildung 4: Zusammenfassung der wichtigen Laborveränderungen während der Induktionstherapie

Zur Verfügung stehende Laborwerte **initial** (bei Einschluss in die Studie) und **nach Induktion** (Abschluss-Staging am Ende der Induktion): **IgM** (nur Waldenström-Patienten) initial: $n=97$, nach Induktion: $n=87$; **IgG, IgA** initial: $n=108$, nach Induktion: $n=87$; **Hb (g/dl)** initial: $n=110$, nach Induktion: $n=97$; * statistisch signifikant: $p < 0,0001$

Zusätzlich wurden die Veränderungen der Mediane der obigen Laborparameter separat für die beiden Randomisationsarme rückwirkend während der Induktion untereinander verglichen:

In den Vergleichsarmen betrug der initiale IgM-Median 34,1 g/l im 1. Arm (Erhaltung) und 23,0 g/l im 2. Arm (Nachbeobachtung). Am Ende der Induktionstherapie (Abschluss-Staging) lag der IgM-Median bei 5,3 g/l (1. Arm) bzw. 3,3 g/l (2. Arm) bei einer Reduktion um 84,5% im 1. Arm und 85,7% im 2. Arm.

Der initiale IgG-Median lag im 1. Arm bei 6,81 g/l und im 2. Arm bei 8,14 g/l und war statistisch signifikant unterschiedlich ($p=0,0446$). Am Ende der Induktionstherapie (Abschluss-Staging) lag der Medianwert im 1. Arm bei 5,40 g/l und im 2. Arm bei 6,17 g/l bei einer Reduktion der Medianwerte um 20,7% (1. Arm) und 24,2% (2. Arm).

Der initiale IgA-Median betrug initial 0,74 g/l im 1. Arm und 0,92 g/l im 2. Arm. Am Ende der Induktionstherapie (Abschluss-Staging) betrug der Medianwert 0,48 g/l im 1. Arm und 0,60 g/l im 2. Arm mit einer jeweiligen Reduktion um 35,1% im 1. Arm und

34,8% im 2.Arm. Auch separat in den Vergleichsgruppen zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der jeweiligen Laborparameter rückwirkend während der Induktionsphase. Eine Zusammenfassung stellt Tabelle 13 dar.

Tabelle 13: Veränderungen des IgM, IgG, IgA während der Induktion separat für die beiden Randomisationsarme

| | initial | nach Induktion | Reduktion | p-Wert |
|---|----------------|-----------------------|------------------|---------------|
| IgM (g/l) | | | | |
| 1. Arm (n=41) | 34,1 | 5,3 | um 84,5% | <0,0001 |
| 2. Arm (n=34) | 23,0 | 3,3 | um 85,7% | <0,0001 |
| p-Wert | 0,4958 | 0,8588 | | |
| IgG (g/l) | | | | |
| 1. Arm (n=44) | 6,81 | 5,40 | um 20,7% | 0,0014 |
| 2. Arm (n=39) | 8,14 | 6,17 | um 24,2% | <0,0001 |
| p-Wert | 0,0446 | 0,1244 | | |
| IgA (g/l) | | | | |
| 1. Arm (n=44) | 0,74 | 0,48 | um 35,1% | 0,0008 |
| 2. Arm (n=39) | 0,92 | 0,60 | um 34,8% | <0,0001 |
| p-Wert | 0,2364 | 0,4139 | | |
| Erläuterungen: für das IgM wurden nur die Waldenström-Patienten berücksichtigt; 1. Arm=Patienten, die später in die Erhaltung randomisiert wurden; 2. Arm=Patienten, die später in die Nachbeobachtung randomisiert wurden; nach Induktion= Abschluss-Staging; p, Irrtumswahrscheinlichkeit | | | | |

3.3.5 Hb-Verlauf während der Induktion

Aufgrund der Knochenmarksinfiltration bei LPL/MW-Patienten mit typischer Folge einer Anämie soll der oben beschriebene Hb-Anstieg unter Einbezug des Restagings (3. Zyklus) dargestellt werden.

Hb-Verlauf für die Waldenström-Patienten während der Induktion

Der initial ermittelte mediane Hb-Wert (10,1 g/dl) erhöhte sich schon bis zum Restaging statistisch signifikant ($p < 0,0001$) um 18,8% (ermittelter Median-Wert: 12,0 g/dl), zwischen Restaging und Abschluss-Staging ebenfalls statistisch signifikant ($p = 0,0265$) um 5,0% (Medianwert nach Induktion: 12,6 g/dl). In Abbildung 5 ist der Hb-Verlauf über die oben beschriebenen Zeitpunkte dargestellt.

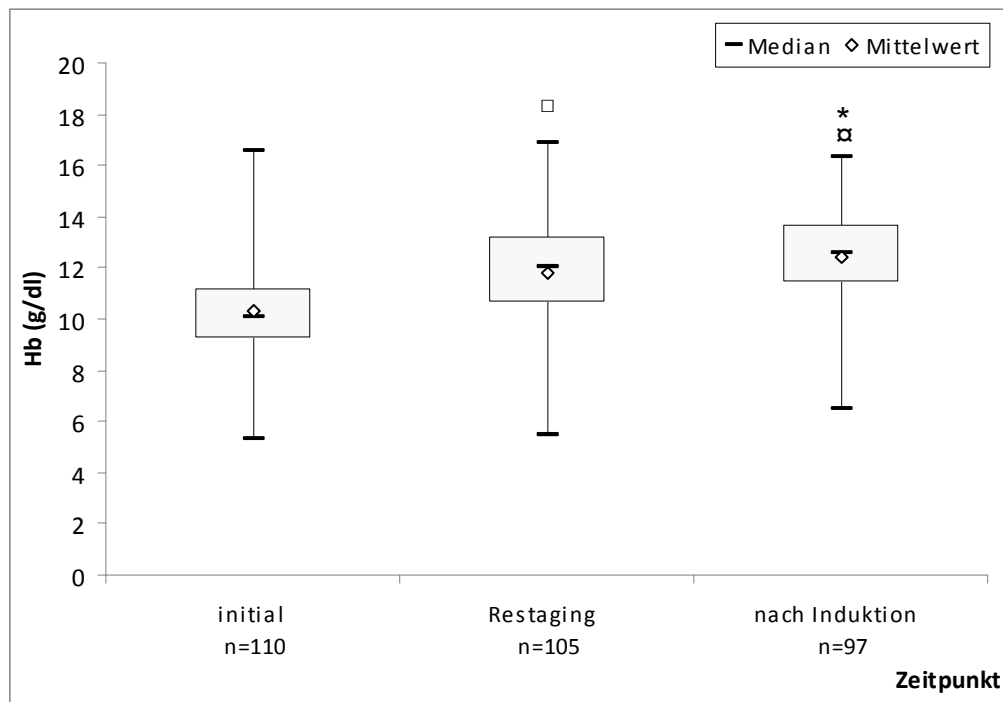


Abbildung 5: Hb-Verlauf während der Induktion

initial=vor Induktion; Restaging=nach dem 3. Zyklus; nach Induktion=Abschluss-Staging;
 von 7 Patienten mit einem zeitlich abweichenden Abschluss-Staging wurden 6 für den dritten Zeitpunkt mit einbezogen. Ein Patient mit einem Abschluss-Staging nach dem 2. Zyklus wurde nicht berücksichtigt.
Signifikanter Anstieg (T-Test $p < 0,0001$): □ bis zum Restaging: Konfidenzintervall $[-1,82; -1,67]$ * zwischen Restaging und Abschluss-Staging: Konfidenzintervall $[-0,97; -0,85]$, □ zwischen Initialwert und Abschluss-Staging: Konfidenzintervall $[-2,70; -2,58]$

3.3.6 IgM-Verlauf für die Waldenström-Patienten während der Induktion

Da IgM-assoziierte Komplikationen, z.B. im Rahmen eines IgM-Flares, bei Waldenström-Patienten auftreten können, wird das IgM in seinem Verlauf über alle 8 Zyklen der Induktion evaluiert. Das mediane IgM lag in der Erstuntersuchung bei 23,8 g/l, im Restaging bei 8,6 g/l und im Abschluss-Staging bei 4,7 g/l. Folglich sank schon zum Zeitpunkt des Restagings der IgM-Median deutlich auf 36,1% ab ($p < 0,0001$), im weiteren Verlauf auf 1/5 des Ausgangswertes und auch signifikant zum Restagingwert ($p < 0,0001$). Abbildung 6 zeigt den IgM-Verlauf über die oben beschriebenen Zeitpunkte.

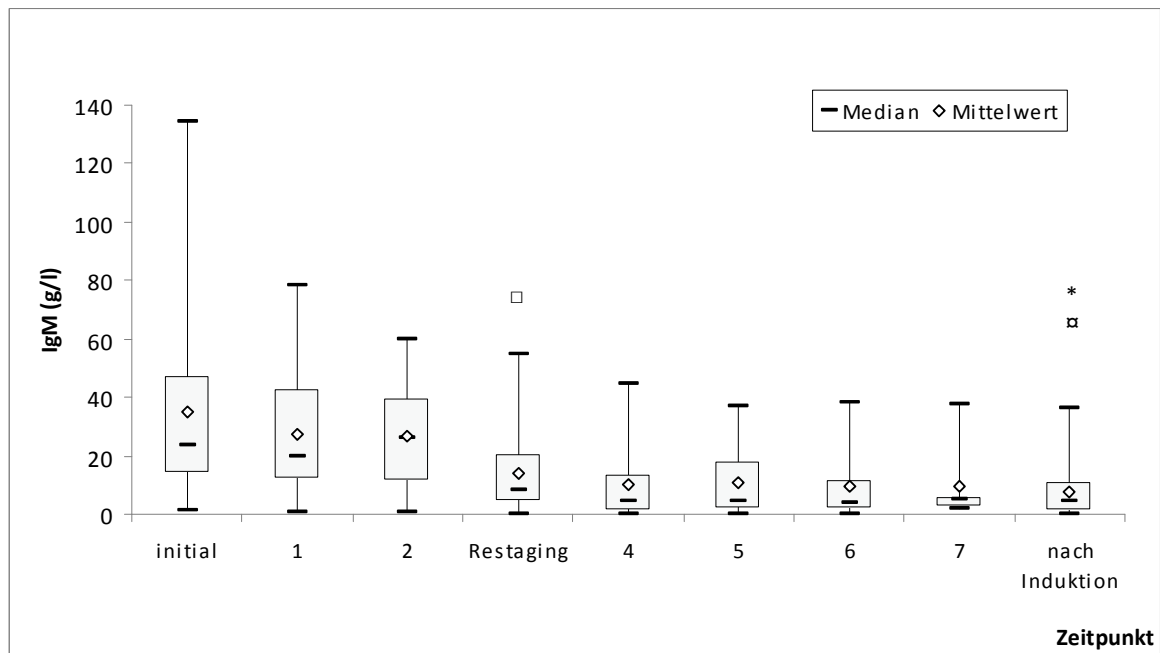


Abbildung 6: IgM-Verlauf der Waldenström-Patienten während der Induktionstherapie

Zur Verfügung stehende IgM-Werte: initial (vor Induktion): n=97; Zyklus 1: n=33; Zyklus 2: n=15; Zyklus 3 (Restaging): n=82; Zyklus 4: n=10; Zyklus 5: n=14; Zyklus 6: n=14; Zyklus 7: n=10; Zyklus 8 (nach Induktion=Abschluss-Staging): n=87

Von 7 Patienten mit einem zeitlich um 1-2 Monate abweichendem Abschluss-Staging wurden 6 für den dritten Zeitpunkt mit einbezogen. Ein Patient mit einem Abschluss-Staging nach dem 2. Zyklus wurde für diese Darstellung nicht berücksichtigt. **Statistisch signifikante Reduktion** ($p < 0,0001$): □ bis zum Restaging, * zwischen Restaging und Induktionsende (Abschluss-Staging), ◇ zwischen Initialwert und Induktionsende

Nachfolgend wird der IgM-Verlauf der Patienten im Detail dargestellt, von denen am häufigsten Werte ermittelt werden konnten (Blutentnahme bei mindestens 6 von maximal 8 Zyklen; s. Abbildung 7). Diese Bedingung traf auf 13 Patienten zu.

Analog zu Abbildung 4 nimmt der gemessene IgM-Spiegel über alle 13 Patienten hinweg im Laufe der Zyklen stetig ab. Die Reduktion ist insbesondere bis zum 3. Zyklus markant.

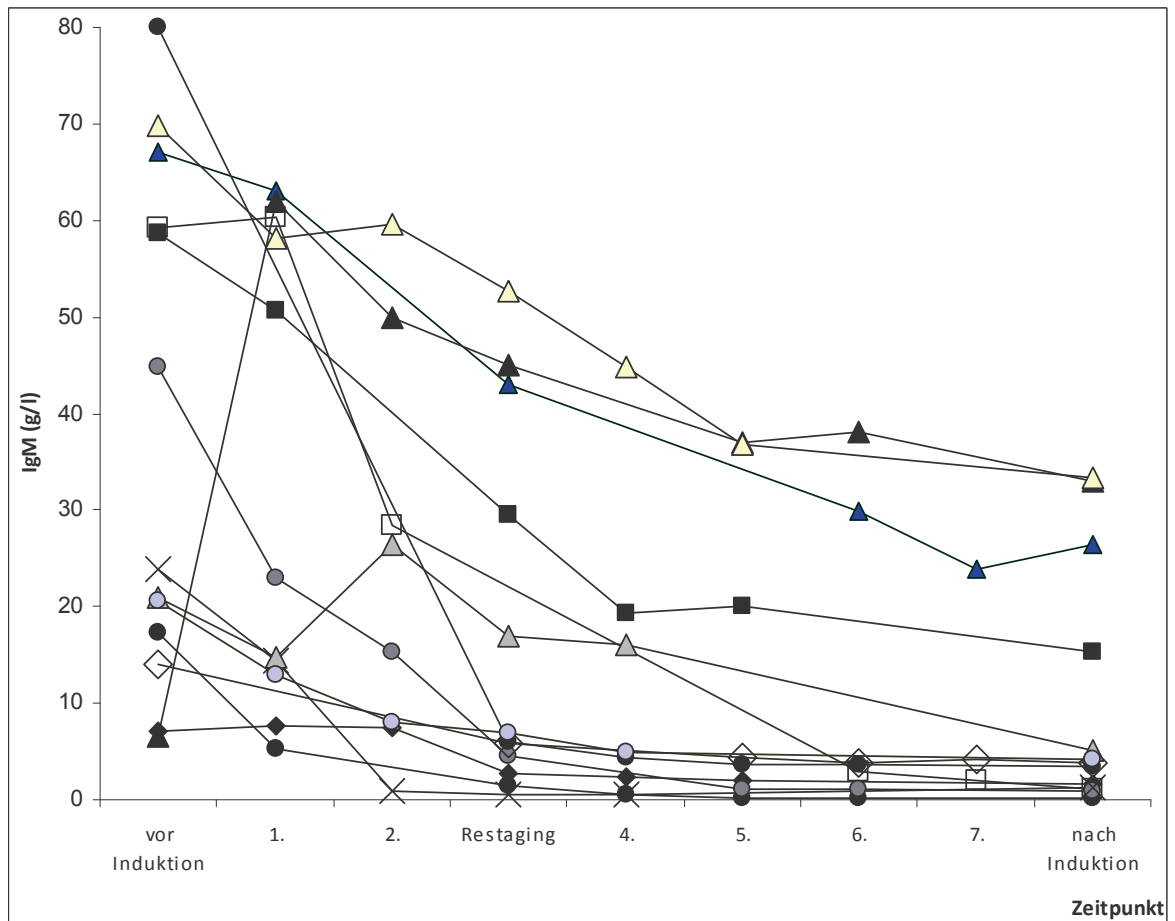


Abbildung 7: IgM-Einzelverläufe der Waldenström-Patienten während der Induktionstherapie

zur Verfügung stehende IgM-Werte: vor Induktion (initial): n=13; Zyklus 1: n=11; Zyklus 2: n=8; Zyklus 3 (Restaging): n=12; Zyklus 4: n=8; Zyklus 5: n=8; Zyklus 6: n=7; Zyklus 7: n=3; Zyklus 8 (Abschluss-Staging): n=13

3.3.7 IgM-Flare bei den Waldenström-Patienten während der Induktion

Zur Analyse eines möglichen IgM-Flares wurden diesbezüglich die IgM-Anstiege in 2 Zeitabschnitten gezählt. Der erste Zeitabschnitt ist definiert als der Zeitraum zwischen Induktionsbeginn (initial) und Restaging (Zyklus 3). Hier beziehen sich die IgM-Anstiege auf den Initialwert als Kontrollwert. Der zweite Zeitabschnitt ist definiert als der Zeitraum zwischen Restaging (Zyklus 3) und Induktionsende (Abschluss-Staging). In diesem Zeitabschnitt beziehen sich die IgM-Anstiege auf den Restaging-Wert als Kontrollwert.

Zwischen Induktionsbeginn und Restaging zeigte sich dabei eine IgM-Erhöhung bei 9 Patienten mit einem medianen Anstieg von 25,7%. Von diesen Patienten sind bei 8 die IgM-Werte im weiteren Verlauf wieder gesunken, davon haben 4 Patienten einen IgM-Wert von <2,3 g/l (Normwert) erreicht. Ein Patient mit zwischenzeitlicher Verdopplung

des Initialwertes 10,9 g/l ist frühzeitig unter Folgen einer pulmonalen Infektion nach 2 Zyklen verstorben. Ein weiterer Patient brach die Studie aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen nach 3 Zyklen ab (Remissionsstatus: stable disease). Bei einem Patienten mit einem IgM-Flare von 25,7% nach 2 Zyklen trat später (erst nach dem 7. Zyklus) eine Progression auf.

Zwischen Restaging und Abschluss-Staging erhöhte sich der IgM-Spiegel lediglich bei 3 Patienten moderat (+3%, +8,3%, +300% (von 5,3 auf 22,3 g/l)). Verglichen zum Beginn der Induktionstherapie war bei diesen Patienten der IgM-Spiegel um ca. 60% supprimiert (Remissionsstatus: partielle Remission).

Insgesamt traten bei 12 Patienten (12,2%) ein IgM-Anstieg bei einer medianen IgM-Erhöhung von 21,3% (Spannweite: 3-850%) auf. Ein typischer (d.h. initialer) IgM-Flare trat bei 9 Patienten (9,2%) mit einem medianem IgM-Flare von 25,7% (Spannweite 1,7-800%) auf. Von diesen wiesen 5 (5,1%) ein IgM-Flare von >25% auf.

3.3.8 Unerwünschte Ereignisse (AEs) und Toxizitäten während der Induktion

Nicht-hämatologische, nicht infektiöse AEs

Insgesamt traten während der Induktion nicht-hämatologische, nicht infektiöse AEs 217 Mal auf. Betroffen waren 74 Patienten (67,3%). Die AEs sind im Folgenden in abnehmender Häufigkeit beschrieben.

Am häufigsten traten Schmerzen in jeglicher Form auf (n=22, 20%). Primär betraf dies Gliederschmerzen/Arthralgien, einschließlich Rückenschmerzen (16 Patienten). Genannt wurden ferner Brennen oder Schmerzen in der Brust (einschließlich Dysphagie) oder abdominellen Beschwerden. Dermatologische AEs traten bei 18 Patienten (16,4%) mindestens einmal auf. Darunter zählten in abnehmender Häufigkeit Exantheme (8 Patienten), Pruritus (6 Patienten), aber auch Hautschuppung/Exsikkose (1x) und Alopezie (2 Patienten). Bei einem Patienten hat sich eine Psoriasis entwickelt. Schüttelfrost kam bei 17 (15,5%) Patienten vor. Nausea trat bei 13 Patienten (11,8%) auf.

Allergische Reaktionen einschließlich Infusionsreaktionen (i.d.R. innerhalb von 2 h) nach Rituximab-Gabe wurden bei 14,5% der Patienten (n=16) mindestens einmal beobachtet, bei einem Patienten als Grad 3 in Form von Flush, Angioödem/Dyspnoe, Schüttelfrost. Die übrigen allergischen Reaktionen traten in verschiedenen Kombinationen folgender Symptome auf: Schüttelfrost, Flush, Rückenschmerzen, Übelkeit,

Dyspnoe, Tachykardie, Hypertension, Exanthem, Pruritus, Hitzegefühl/Hitzewallungen, Schwindel, Hypotension, Erbrechen, Geschmacksstörung, Kopfschmerzen, Taubheitsgefühl.

Verdauungsstörungen, wie Obstipation und Diarrhö, und neurologische Krankheitserscheinungen erschienen jeweils bei 10 Patienten (9,1%). Sensibilitätsstörungen stellten hier die häufigsten neurologischen Krankheitserscheinungen dar und traten bei zumindest 7 Patienten (6,3%) auf; Ischialgie und Dyskinesien wurden jeweils bei einem Patienten registriert.

Weniger als 10% der Patienten zeigten folgende Symptome: Fatigue, Dyspnoe, Husten, B-Symptomatik mit Gewichtsverlust oder Nachtschweiß, Insomnia und/oder Schwindel. Weniger häufig traten auch Veränderungen des Herz-Kreislaufsystems auf (4,5% der Patienten). Diese äußerten sich meist in Form von Herzrhythmusstörungen. Pleuraerguss, Beinödem, Gesichtsoedem, Lidödem und Zungenschwellung traten jeweils einmal auf. Als sonstige AEs sind jeweils einmal Gichtanfall und Hyperviskositätssyndrom zu nennen.

Zu berücksichtigen ist die Erhöhung von Laborwerten, die definitionsgemäß mit zu den AEs zählt: Am häufigsten kam es zu einer Erhöhung der Leberwerte. Bei 22 Patienten (20%) waren die Transaminasen GPT und/oder GOT erhöht, bei einem Patienten darunter als CTC Grad 3. Weitere 20% der Patienten wiesen eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase auf. Bei 8 Patienten war der Kreatinin-Wert erhöht. Bei 6 Patienten kam es zu einer Hyperglykämie, die bei einem Patienten schwergradig (CTC Grad 3) auftrat.

In der Tabelle 14 sind die nicht-hämatologischen, nicht infektiösen AEs im Detail aufgeführt.

Tabelle 14: In der Induktionsphase registrierte nicht hämatologische, nicht infektiöse AEs

| AE | Induktion n=110 | CTC Grad 1+2 | CTC Grad 3 | CTC Grad n.a. |
|--|--------------------|-----------------|---------------|------------------|
| Schmerzen, n (%) | 22 (20,0) | 20 | 0 | 2 |
| Hautauffälligkeiten, n (%) | 18 (16,4) | 18 | 0 | 0 |
| Schüttelfrost, n (%) | 17 (15,5) | 17 | 0 | 0 |
| Allergische Reaktionen, n (%) ¹ | 16 (14,5) | 15 | 1 | 0 |
| Nausea, n (%) | 13 (11,8) | 9 | 0 | 4 |

Fortsetzung von Tabelle 14 auf der nächsten Seite

| | | | | |
|---|-----------|----|---|---|
| Verdauungsstörung, n (%) ² | 10 (9,1) | 9 | 0 | 1 |
| Neurologische Auffälligkeiten, n (%) | 10 (9,1) | 7 | 0 | 3 |
| Fatigue, n (%) | 9 (8,2) | 7 | 0 | 2 |
| Schwindel, n (%) | 7 (6,4) | 7 | 0 | 0 |
| Husten, n (%) | 7 (6,4) | 7 | 0 | 0 |
| Ödem/Pleuraerguss, n (%) | 5 (4,5) | 5 | 0 | 0 |
| Veränderung des Kreislaufsystems, n (%) | 5 (4,5) | 5 | 0 | 0 |
| Insomnia, n (%) | 4 (3,6) | 4 | 0 | 0 |
| Dyspnoe, n (%) | 4 (3,6) | 4 | 0 | 0 |
| Emesis, n (%) | 3 (2,7) | 3 | 0 | 0 |
| B-Symptome, n (%) ³ | 5 (4,5) | 3 | 0 | 2 |
| Hitzewallungen, n (%) | 2 (1,8) | 1 | 0 | 1 |
| Sonstiges, n (%) ⁴ | 2 (1,8) | 2 | 0 | 0 |
| Erhöhte Laborveränderungen: | | | | |
| -Transaminasen-Erhöhung, n (%) ⁵ | 22 (20,0) | 21 | 1 | 0 |
| -Alkalische Phosphatase↑, n (%) | 22 (20,0) | 22 | 0 | 0 |
| -Kreatininerhöhung, n (%) | 8 (7,3) | 8 | 0 | 0 |
| -Hyperglykämie, n (%) | 6 (5,5) | 5 | 1 | 0 |
| Abkürzungen: AE, adverse event (unerwünschtes Ereignis); CTC, common toxicity criteria; n.a., not available (nicht verfügbar) | | | | |
| ¹ einschließlich Infusionsreaktionen (i.d.R. innerhalb von 2 Stunden); ein Patient hat in Form von Flush, Angioödem/Dyspnoe, Schüttelfrost allergisch reagiert (CTC Grad 3). | | | | |
| ² Obstipation und/oder Diarrhö | | | | |
| ³ hierunter wurden nur Gewichtsverlust und/oder Nachtschweiß gezählt, (kein Fieber!) | | | | |
| ⁴ 1x Gichtanfall, 1x Hyperviskositätssyndrom | | | | |
| ⁵ hierunter zählen die Transaminasen der Leber (GOT/GPT). | | | | |

Infektiöse AEs während der Induktion

Von infektiösen AEs mindestens einmal betroffen waren 42 Patienten (38,2%). Die aufgetretenen Infektionen waren leicht- bis mittelgradig bzw. CTC Grad 1 oder 2 (Schwerwiegende Infektionen bzw. CTC Grad >3 wurden nur als SAE gemeldet und sind in Kapitel 3.5.9 aufgeführt). Infektionen der Atem (9,1%) - und Harnwege (2,7%) entwickelten 11,8% der Patienten, bei 26,4% der Patienten wurden andere Infektionen festgestellt: Entzündungen im Mundraum traten bei 6 (5,5%) Patienten auf. Entzündungen an Organen wie Auge, Mittelohr und Verdauungstrakt kamen jeweils einmal vor. Entzündungen an der Haut beinhalteten Folliculitis, Phlegmone (jeweils ein Patient) sowie Hautulcerationen (2 Patienten).

Ein Patient litt zweimal unter einem grippalen Infekt. Infektionen unklarer Genese traten bei 5 Patienten (4,5%) auf; darunter bei 2 Patienten Fieber und bei einem Patienten Rückenschmerzen zusätzlich. Ein Patient bekam eine Pilzinfektion und ein Patient entwickelte eine Phlebitis. Herpes zoster trat bei 3 Patienten, Herpes simplex bei 5 Patienten auf, bei einem Patienten traten beide Erkrankungen kombiniert auf. Eine Infektion der Harnwege kam bei 3 Patienten in Form einer Zystitis vor.

Tabelle 15 fasst die während der Induktionsphase aufgezeichneten Infektionen zusammen.

Tabelle 15: Infektiöse AEs während der Induktion

| Infektiöse AEs | Induktion n=110 | |
|---|-----------------|------------|
| | CTC Grad 1+2 | CTC Grad 3 |
| Infektion der Atemwege, n (%) | 10 (9,1) | 0 (0) |
| Infektion der Harnwege, n (%) | 3 (2,7) | 0 (0) |
| Andere Infektionsformen: | | |
| - an Auge, Ohr, Haut, im GIT, n (%) ¹ | 7 (6,4) | 0 (0) |
| - Stomatitis, n (%) | 6 (5,5) | 0 (0) |
| - Herpes simplex, n (%) | 5 (4,5) | 0 (0) |
| - Infektion/Fieber unklarer Genese, n (%) | 5 (4,5) | 0 (0) |
| - Herpes zoster, n (%) | 3 (2,7) | 0 (0) |
| - grippaler Infekt, n (%) | 1 (0,9) | 0 (0) |
| - sonstiges, n (%) ² | 2 (1,8) | 0 (0) |
| Infektiöse AEs traten leicht bis mittelgradig/mäßig oder als CTC Grad 1+2 auf. Schwerwiegende Infektionen bzw. CTC Grad ≥ 4 wurden nur als SAE gemeldet und sind in Kapitel 3.5.8 aufgeführt. Abkürzungen: AE, adverse event (unerwünschtes Ereignis); CTC, common toxicity criteria; GIT, Gastrointestinaltrakt ¹ Haut (Folliculitis, Phlegmone, 2x Hautulceration) ² hierunter traten bei einem Patienten eine Pilzinfektion und bei einem weiteren Patienten eine Phlebitis auf. | | |

Hämatotoxizitäten während der Induktion

Zur Auswertung der Hämatotoxizität konnten nur die Zyklen beurteilt werden, bei denen mehr als nur ein Ausgangswert bestimmt wurde. Im Zeitraum der B-R-Therapie (6 Zyklen) waren bei vorhandener Datenlage insgesamt 1893 Zyklen auswertbar.

Eine Leukozytopenie, Granulozytopenie, Thrombozytopenie oder Änämie unterschiedlichen Grades (CTC Grad 1-4) traten in 858 Zyklen auf. Dieses entsprach 45,3% der auswertbaren Zyklen.

Eine geringergradige Myelotoxizität (CTC Grad 1 oder 2) trat häufiger auf als eine höhergradige (CTC Grad 3 oder 4). Eine Leukozytopenie kam während der B-R-Therapie am häufigsten vor, gefolgt von Anämie, Granulozytopenie und Thrombozytopenie. Bezüglich des Auftretens einer Leukozytopenie waren 512 Zyklen auswertbar. Zu einer Leukozytopenie Grad 1, 2 kam es in 52% und Grad 3, 4 in 16,6% der Zyklen. Zur Auswertung einer Anämie standen 511 Zyklen zur Verfügung. In 40,3% dieser Zyklen trat eine Anämie Grad 1, 2 und in 4,3% eine Anämie Grad 3 oder 4 auf. Eine Granulozytopenie Grad 1, 2 wurde in 38,9% und Grad 3,4 in 14,8% der hierfür 357 auswertbaren Zyklen beobachtet. Bezüglich des Auftretens einer Thrombozytopenie standen 513 Zyklen zur Verfügung. Zu einer Thrombozytopenie Grad 1, 2 kam es in 14,4% und Grad 3, 4 in 2,5% der hierfür auswertbaren Zyklen. Tabelle 16 fasst die hämatologischen Nebenwirkungen während der Induktion zusammen.

Tabelle 16: Hämatotoxizitäten während der Induktion

| | auswertbare Zyklen | CTC Grad 1,2 | CTC Grad 3,4 | Gesamt CTC Grad 1-4 |
|--|-----------------------|-----------------|-----------------|------------------------|
| Anämie, n (%) | 511 | 206 (40,3) | 22 (4,3) | 228 (44,6) |
| Thrombozytopenie, n (%) | 513 | 74 (14,4) | 13 (2,5) | 87 (17,0) |
| Granulozytopenie, n (%) | 357 | 139 (38,9) | 53 (14,8) | 192 (53,8) |
| Leukozytopenie, n (%) | 512 | 266 (52,0) | 85 (16,6) | 351 (68,6) |
| Abkürzungen: CTC, common toxicity criteria | | | | |

3.3.9 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) während der Induktion

Während der Induktionstherapie traten 61 SAEs auf, diese waren verteilt auf 43 Patienten (39,1%).

SAE-Meldung mit Todesfolge

Zu einer SAE-Meldung mit Todesfolge kam es während der Induktion bei 5 Patienten. Diese starben überwiegend (4 Patienten) an infektiösen Komplikationen: 1x atypische Pneumonie mit respiratorischer Insuffizienz, 1x Listeriensepsis, 1x neutropene Sepsis, 1x Pneumonie mit nachfolgendem Herzversagen; ein Patient starb an einem Schlaganfall.

SAE-Meldungen mit Folge einer stationären Aufnahme

Neben den SAEs mit Todesfolge waren die übrigen SAE-Meldungen mit unterschiedlich langen Krankenhausaufenthalten verbunden. In der Induktionsphase wurden folgende Gründe für eine SAE-Meldung dokumentiert:

Infektionen/Entzündungsformen (n=15): 4x Fieber, 1x Harnwegsinfekt mit Fieber, 2x Pneumonie, 2x Sigmadivertikulitis (darunter 1x eine perforierte), 2x Infektion, 1x periproktitischer Abszess, 1x Peritonitis, 1x orale Ulzerationen, 1x biliäre Pankreatitis

Allergische Reaktionen (n=5): 1x allergische Reaktion auf Rituximab mit Schüttelfrost und Bluthochdruck, 2x Blutdruckabfall/ Schock nach Rituximab-Gabe, 1x allergische Reaktion mit Schüttelfrost, Gelenkschwellung und Fieber, 1x allergische Reaktion mit Exanthem und Fieber

Andere SAE-Meldungen (n=36): 1x Gerinnungsstörung unter Marcumartherapie, 1x Pleuraerguss bei Z.n. Herzklappenersatz, 1x Synkope bei Herzinsuffizienz, 2x arterielle Hypertonie, 2x Kreatininanstieg, 2x Leukopenie, 1x Nasenbluten bei Thrombopenie, 1x Serumkrankheit, 2x Anämie bei blutendem Magenulkus, 1x Dyspnoe, 1x Exsikkose, 1x Gesichtssödem, 1x Panzytopenie, 1x Progressive multifokale Leukencephalopathie, 3x Knochenschmerzen (davon 1x unter G-CSF-Medikation), 1x Schmerzen mit Verschlechterung des Allgemeinbefindens, 2x Schlaganfall, 1x Unfall, 2x Vorhofflimmern, 1x Abrasio bei Hypermenorrhoe, 1x Erstdiagnose einer Sarkoidose, 1x Hysterektomie, 1x Husten, 1x unklarer Tumor am rechten Vorderarm, 1x postoperative neuropathische Schmerzen, 1x V.a. akute Leukämie, 1x ventrikuläre Extrasystolen, 1x Zungenödem

3.3.10 Zweitmalignome während der Induktion

Als Zweitmalignom ist bei einem Patienten nach 6 Zyklen Induktionstherapie ein Bronchial-Karzinom und bei einem weiteren nach 3 Zyklen ein ZNS-Tumor aufgetreten. Demnach trat bei 1,8% der Patienten ein Zweitmalignom während der Induktion auf.

3.3.11 Folgetherapie im Zeitraum der Induktion

Zu einer Folgetherapie aufgrund einer Progression oder einer Therapieunverträglichkeit mit Dyspnoe (1x aufgetreten) ist es im Zeitraum der Induktionstherapie bei 9 Patienten (8,2%) gekommen, zeitlich betrachtet nach frühestens 3 und spätestens nach 7 Zyklen, im Median nach 6 Zyklen. In Tabelle 17 sind die lymphomspezifischen Folgetherapien aufgelistet.

Tabelle 17: Lymphomspezifische Folgetherapien

| Induktion | n=9 | erreichte Zyklen vor Folgetherapie |
|---|------------|---|
| Splenektomie | | 3 |
| Rituximab/Fludarabicin/Cyclophosphamid | | 3 |
| Rituximab/Fludarabicin/Cyclophosphamid | | 3 |
| Ofadumumab/Bendamustin ¹ | | 4 |
| Radiatio+R-CHOP | | 6 |
| Radiatio | | 6 |
| ICE-Therapie | | 6 |
| Revlimid+danach DHAP | | 7 |
| R-CHOP | | 7 |
| Abkürzungen: R-CHOP, Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Prednisolon; DHAP, Dexamethason plus hochdosiertes Cytosin-Arabinosid und Cisplatin; ICE, Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid; ¹ Bei Unverträglichkeit (Dyspnoe, Erythem) wurde statt Rituxmab Ofadumumab verabreicht. | | |

3.4 Datenanalyse ab Randomisation

3.4.1 Patientenfluss ab Randomisation

Im Rahmen der Erhaltungstherapie wurden bei 528 (=44x12) möglichen Zyklen in insgesamt 469 Zyklen (88,8%) Rituximab verabreicht. Im Nachbeobachtungsarm wurden bei 468 (=39x12) möglichen therapiefreien Beobachtungen 374 (79,9%) erreicht. Die mediane Anzahl an Zyklen/Nachbeobachtungen betrug jeweils 12. Die Zielvorgabe von 12 Erhaltungszyklen (2 Jahre) wurde bei 33 Patienten (75%) im ersten Arm und die Zielgabe von 12 Nachbeobachtungen (2 Jahre) wurde von 19 Patienten (48,7%) im zweiten Arm erreicht. Die Evaluation dieser 52 Patienten erfolgte im ersten Arm bei einem Patienten und im zweiten Arm bei 3 Patienten unregelmäßig. Als Gründe hierfür wurden neben administrativer Entscheidung (jeweils in beiden Armen), „Fehler bei der Terminvergabe“ und „Patientenwunsch“ (im zweiten Arm) dokumentiert.

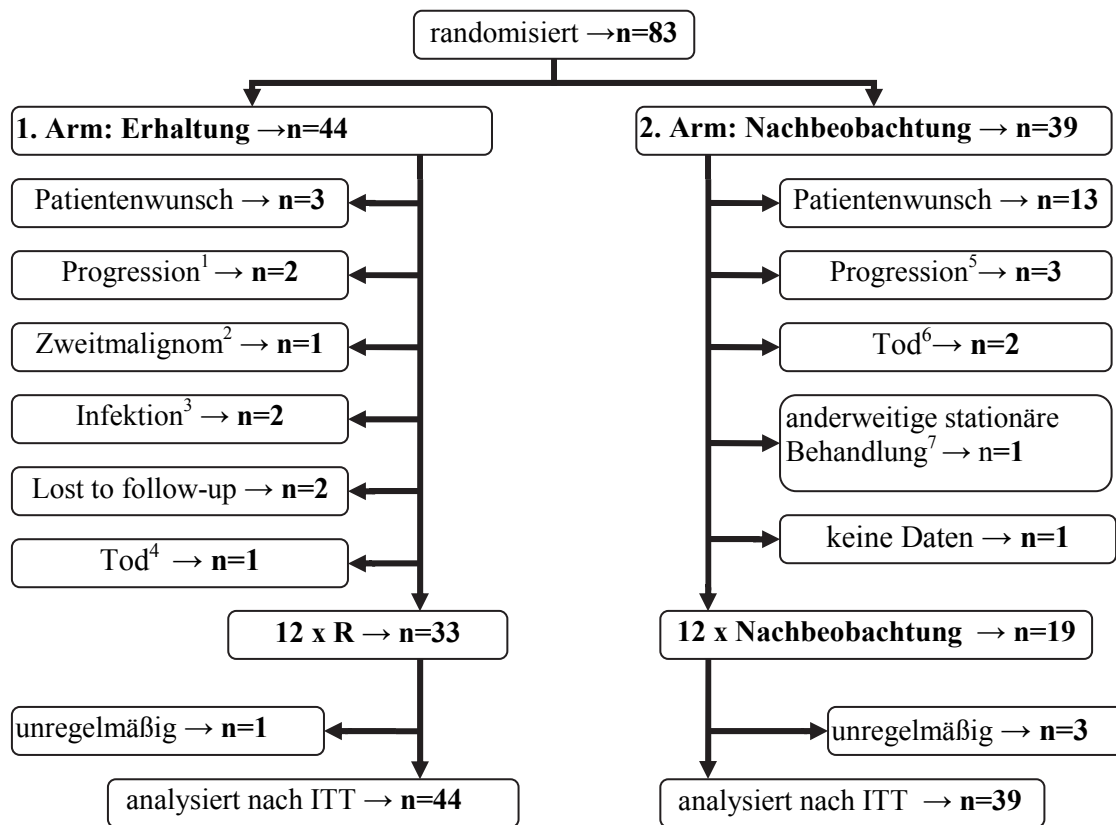


Abbildung 8: Patientenfluss ab Randomisation

Abkürzungen: R, Rituximab; ITT, intention to treat;

¹jeweils nach Zyklus 1 und 7

²Prostata CA als SAE (=serious adverse event, schwerwiegendes Ereignis)

³Abbruch bei einem Patienten aufgrund schwerer Infektion (Peritonitis, Bronchitis) und Immunkörpermangel, bei einem weiteren Patienten aufgrund nekrotisierender Gingivitis

⁴Grund: subarachnoidale Blutung

⁵jeweils nach 2, 3 und 6 Nachbeobachtungen

⁶ein Patient ist unter einem operativen Eingriff einen Monat nach Randomisation verstorben, ein weiterer Patient ist nach 4 Zyklen verstorben (Grund: malignes Melanom)

⁷zur Medikamentenabsetzung bei bekannter Epilepsie

Gründe für das Nichterreichen der vollen Zyklenzahl im Erhaltungsarm bei 11 Patienten waren neben Tod (1x), Progression (2x) und Lost to follow-up (2x), Zweitmalignom als SAE (1x), Infektion (2x) in Form von nekrotisierender Gingivitis, Peritonitis+Bronchitis sowie Patientenwunsch (3x), beispielsweise aufgrund psychischer Belastung und/oder schlechter Verträglichkeit von Rituximab.

Als Gründe für das Nichterreichen der vollen Anzahl der Nachbeobachtungen sind anzuführen: Fehlende Daten (1x), Tod (2x), Tumor-Progression (3x), eine zwischenzeitliche anderweitige stationäre Behandlung bei bekannter Epilepsie, Patientenwunsch (13x; z.B. durch psychische Belastung, Berufsstress, Terminabsage wegen Erkrankung, stabile Erkrankung mit guten Wohlbefinden).

Zu berücksichtigen ist, dass 2 Patienten im Nachbeobachtungsarm und ein Patient im Erhaltungsarm zwar in Remission randomisiert wurden, jedoch zum Auswertungszeitpunkt (noch) keinen Zyklus bzw. Nachbeobachtung erreicht hatten: Ein Patient im Nachbeobachtungsarm verstarb unter einem operativen Eingriff einen Monat nach Randomisation, bei einem weiteren Patienten lag als Grund für einen Therapieabbruch keine nähere Information vor. Im Erhaltungsarm wurde die Therapie mit Rituximab aufgrund schwerer Infektionen (Peritonitis, Bronchitis) und Immunglobulinkörpermangel abgebrochen. Alle oben aufgeführten Patienten wurden nach dem ITT-Prinzip in die Auswertung einbezogen. Abbildung 8 demonstriert zusammenfassend den Patientenfluss ab Randomisation.

3.4.2 Progressionen und Tode ab Randomisation

Von den 93 Patienten (84,5%), die eine Remission nach der Induktionstherapie erreicht hatten, wurden 83 Patienten (89,2%) in die beiden Vergleichsarme randomisiert; dies entsprach 75,5 % aller Patienten, die eine B-R-Therapie begonnen hatten.

Eine Progression trat bei 5 Patienten im Erhaltungs- und 6 Patienten im Nachbeobachtungsarm ($p=0,7482$) auf, im Median jeweils nach 7 Zyklen bzw. Nachbeobachtungen. Der Tod trat in beiden Armen jeweils 3 Mal ein ($p=1$), nach dem 1., 7. und 10. Zyklus bzw. nach der 2. und 4. Nachbeobachtung (ein Patient verstarb vor dem ersten Termin der Nachbeobachtung). Die Häufigkeiten waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

3.4.3 Dauer des Therapieerfolges

Im Folgenden werden die beiden Randomisationsarme bezüglich der Parameter PFS, OS, EFS, TTNT und Remissionsdauer ab Randomisationszeitpunkt bzw. nach Erreichen einer Remission dem ITT-Prinzip nach verglichen. Die mediane Beobachtungszeit ab Randomisationszeitpunkt betrug 3,2 Jahre, ab dem Abschluss-Staging (für die Analyse der Remissionsdauer) 3,4 Jahre und ab Therapiebeginn der Induktion (für TTNT) 3,7 Jahre.

Abbildung 9 stellt die Zeit ab Randomisation dar, in der kein Fortschreiten des Lymphoms auftritt (PFS). Der Tod ohne vorangegangenen Krankheitsprogress ist beim PFS mit eingeschlossen. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p=0,8424$ ist bei

aktueller Datenlage kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Armen zu erkennen. Das mediane PFS wurde in beiden Armen noch nicht erreicht.

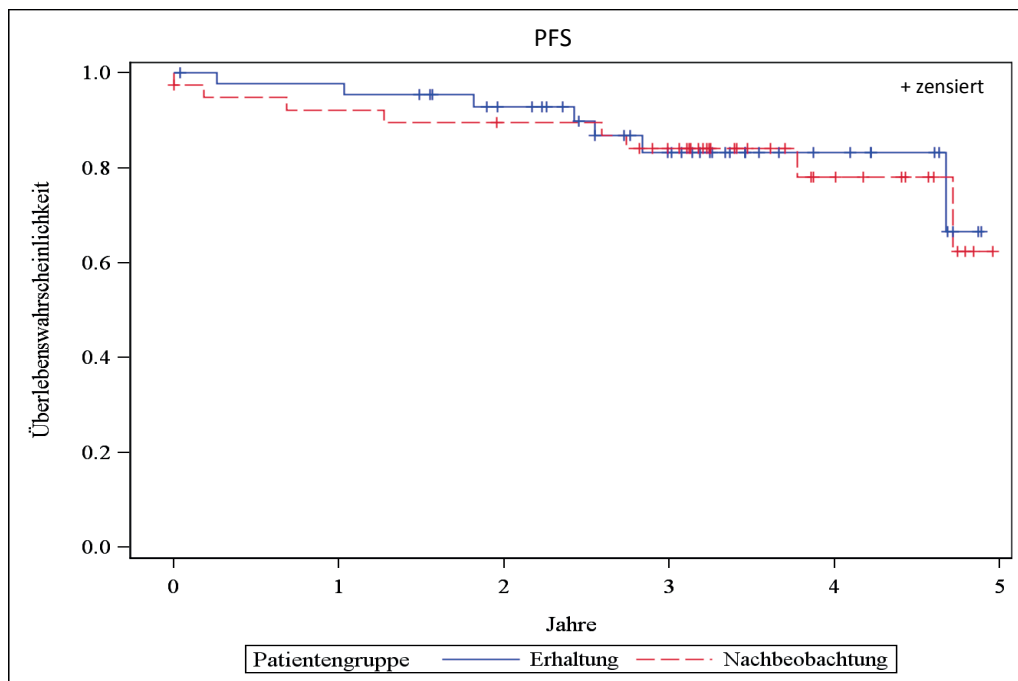


Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse der PFS

PFS, progression-free-survival; es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient progressionsfrei überlebt. p-Wert 0,8424; Hazard Ratio 1,109; 95% Konfidenzintervall [0,400; 3,073]

In Abbildung 10 wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine bestimmte Zeit überlebt (Gesamtüberleben). Es zeigt sich auch hier kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen bei einem p-Wert von 0,8959. Das mediane OS wurde in beiden Armen nicht erreicht.

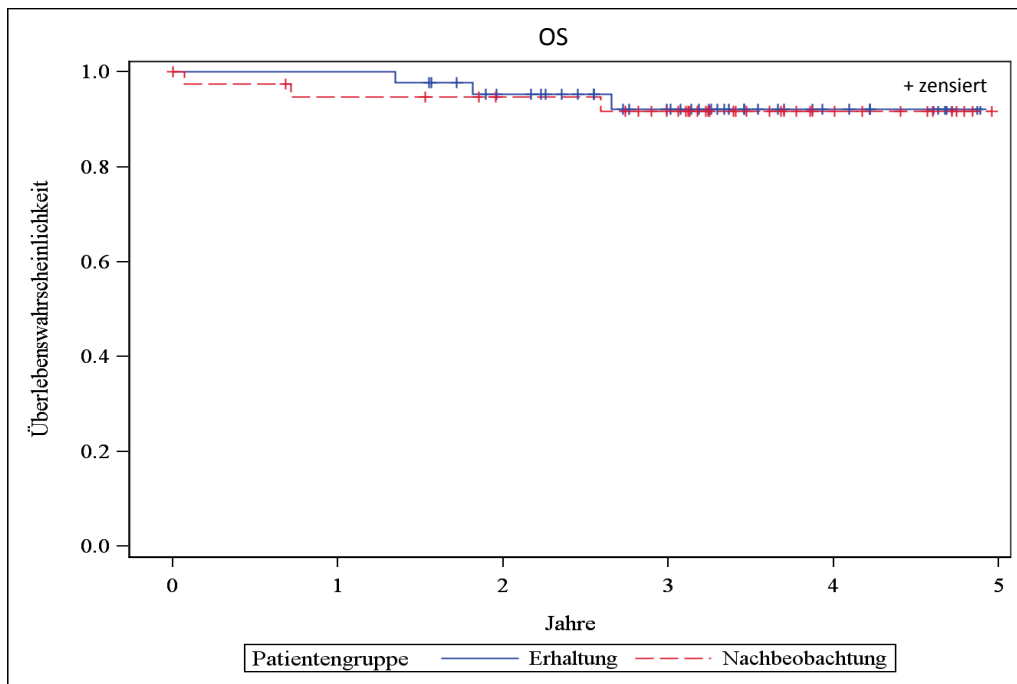


Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse der OS

OS, overall survival; es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient eine bestimmte Zeit überlebt. p-Wert 0,8959; Hazard Ratio 1,113; 95% Konfidenzintervall [0,224; 5,529]

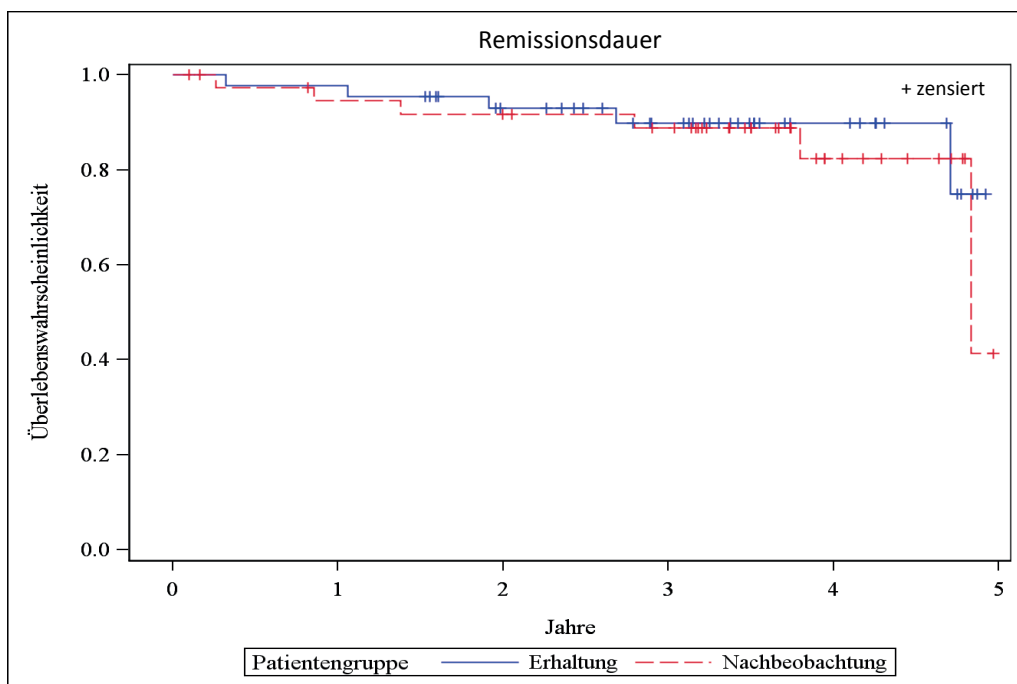


Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse der Remissionsdauer

Es wird die Wahrscheinlichkeit gezeigt, dass ein Patient in Remission überlebt.

p-Wert 0,6004; Hazard Ratio 1,373; 95% Konfidenzintervall [0,417; 4,514]

Daten zur Remissionsdauer sind in Abbildung 11 präsentiert. Der Beginn der Remission setzt im Vergleich zum progressionsfreien Überleben meist etwas früher ein, da er mit dem Zeitpunkt des Abschluss-Stagings und nicht mit der Randomisation übereinstimmt. Die mediane Remissionsdauer betrug in der Nachbeobachtungszeit 58 Monate; im Erhaltungsarm wurde diese nicht erreicht.

EFS ist wie PFS und OS ebenso ab dem Randomisationszeitpunkt definiert und berücksichtigt neben dem Auftreten einer Krankheitsprogression und eines Todes (aus jeglicher Ursache) das Auftreten eines Zweitmalignoms und den lymphomspezifischen Therapiewechsel ohne vorangegangene Progression. Das mediane EFS wurde in beiden Armen nicht erreicht (s. Abbildung 12).

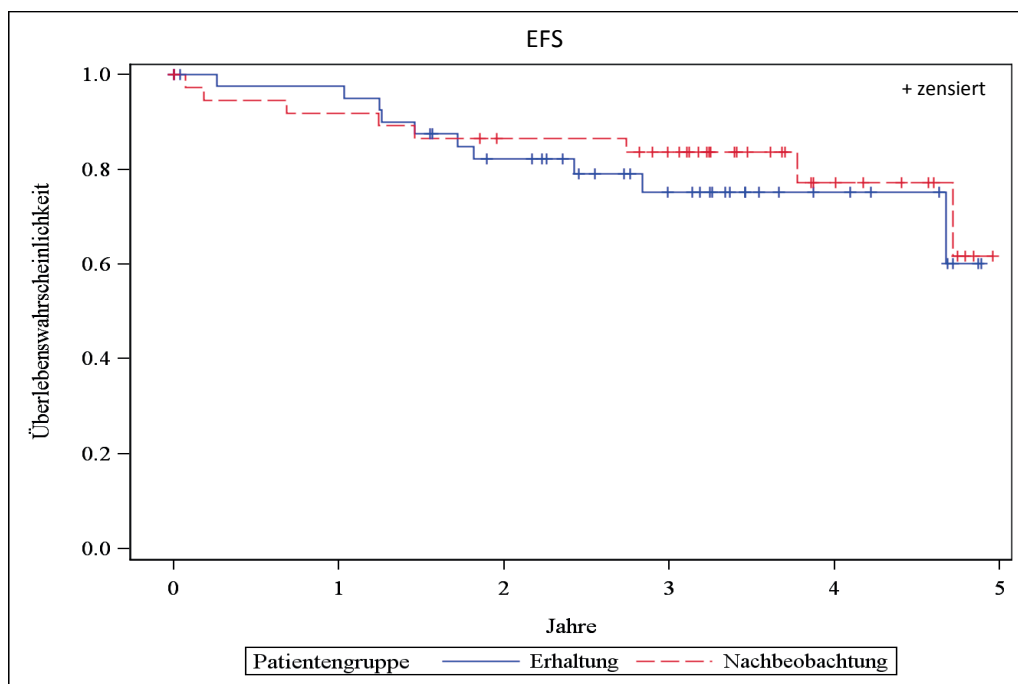


Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse der EFS

EFS, event-free-survival; dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient eine Zeit ereignisfrei überlebt. p-Wert 0,5944; Hazard Ratio 0,776; 95% Konfidenzintervall [0,305; 1,976]

Abbildung 13 bezieht sich auf die Wahrscheinlichkeit, in der ein Patient eine Zeit ohne neue lymphomspezifische Therapie ab Beginn der Induktionsphase überlebt. Das mediane TTNT wird in beiden Armen nicht erreicht.

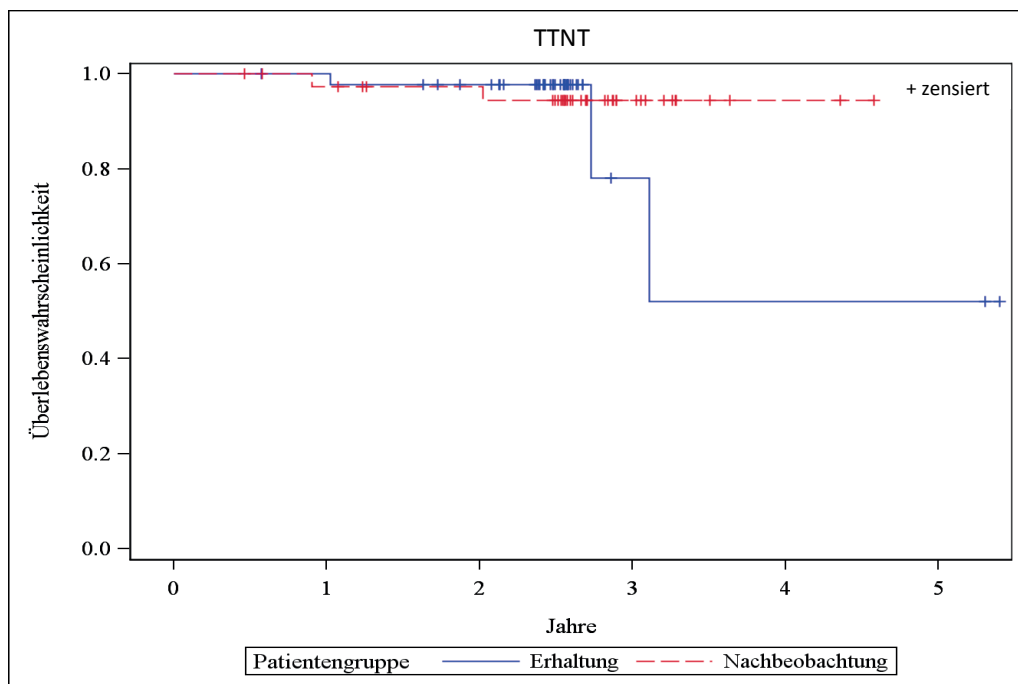


Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse der TTNT

TTNT, time-to-next-treatment; dargestellt ist die Wahrscheinlichkeit, in der ein Patient eine Zeit ohne neue lymphomspezifische Therapie überlebt.

p-Wert 0,4073; Hazard Ratio 0,459; 95% Konfidenzintervall [0,070; 2,998]

Zusammenfassend wurde in der Beobachtungszeit das mediane PFS, OS, EFS und TTNT nicht erreicht. Im Nachbeobachtungsarm lag die mediane Remissionsdauer bei 58 Monaten, während sie im Erhaltungsarm nicht erreicht wurde. In Bezug auf die oben analysierten Parameter zeigt sich zum Zeitpunkt der Auswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Vergleichsarmen (s. Tabelle 18).

Tabelle 18: Zusammenfassung der statistischen Analysen

| Jahre (J.) | PFS | | OS | | Rem | | EFS | | TTNT | |
|---|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | 1. Arm n (%) | 2. Arm n (%) | 1. Arm n (%) | 2. Arm n (%) | 1. Arm n (%) | 2. Arm n (%) | 1. Arm n (%) | 2. Arm n (%) | 1. Arm n (%) | 2. Arm n (%) |
| nach 1,5 J. | 93,2 | 87,2 | 97,7 | 89,7 | 95,5 | 84,6 | 81,8 | 84,6 | 95,5 | 84,6 |
| nach 3 J. | 52,3 | 74,4 | 61,4 | 71,8 | 59,1 | 74,4 | 45,5 | 69,2 | 6,8 | 28,2 |
| nach 4,5 J. | 15,9 | 17,9 | 15,9 | 17,9 | 15,9 | 15,4 | 9,1 | 17,9 | 4,5 | 2,6 |
| p-Wert | 0,8424 | | 0,8959 | | 0,6004 | | 0,5944 | | 0,4073 | |
| HR | 1,109 | | 1,113 | | 1,373 | | 0,776 | | 0,459 | |
| 95% CI | [0,400; 3,073] | | [0,224; 5,529] | | [0,417; 4,514] | | [0,305; 1,976] | | [0,070; 2,998] | |
| Abkürzungen: PFS, progression free survival; OS, overall survival; Rem, Remissionsdauer; EFS, event-free survival; TTNT, time to next treatment; HR, Hazard Ratio; CI, confidence interval; Zu den Ereignissen zählen: Tod, Progress, Beginn einer neuen lymphomspezifischen Therapie. Zweitmalignom | | | | | | | | | | |

3.4.4 Verlauf der Immunglobuline in den Vergleichsarmen

IgM-Verläufe der Waldenström-Patienten in den Vergleichsarmen

Für den IgM-Verlauf wurden wie in der Induktion nur die Waldenström-Patienten berücksichtigt. Die medianen IgM-Startwerte betrugen 5,3 g/l im 1. Arm (Erhaltung) und 3,3 g/l im 2. Arm (Nachbeobachtung). Zum Zeitpunkt 1 Jahr wurden gleiche Werte in beiden Gruppen gemessen (3,0 g/l), im Vergleich zu den Startwerten hat sich aber der mediane IgM-Spiegel in der Erhaltungsgruppe um 43,4% verringert, in der Nachbeobachtungsgruppe nur um 9,1%. Der Erhaltungsarm (unter Rituximabtherapie) war durch ein im zeitlichen Verlauf stetiges Absinken gekennzeichnet (ab Randomisation 5,3 g/l, nach 2 Jahren 1,5 g/l), wohingegen sich im Nachbeobachtungsarm der IgM-Wert auf niedrigem Niveau stabilisierte (ab Randomisation 3,3 g/l, nach 2 Jahren 2,4 g/l; s. Abbildung 14). Im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert beider Patientengruppen (gesetzt als 100%) errechnete sich eine statistisch signifikante Reduktion des IgM-Spiegels um 71,7% im Erhaltungsarm ($p=0,0005$) bzw. 27,3% im Nachbeobachtungsarm ($p=0,0002$). Der unterschiedliche zeitliche IgM-Verlauf der Vergleichsgruppen war jedoch nicht signifikant ($p=0,9545$).

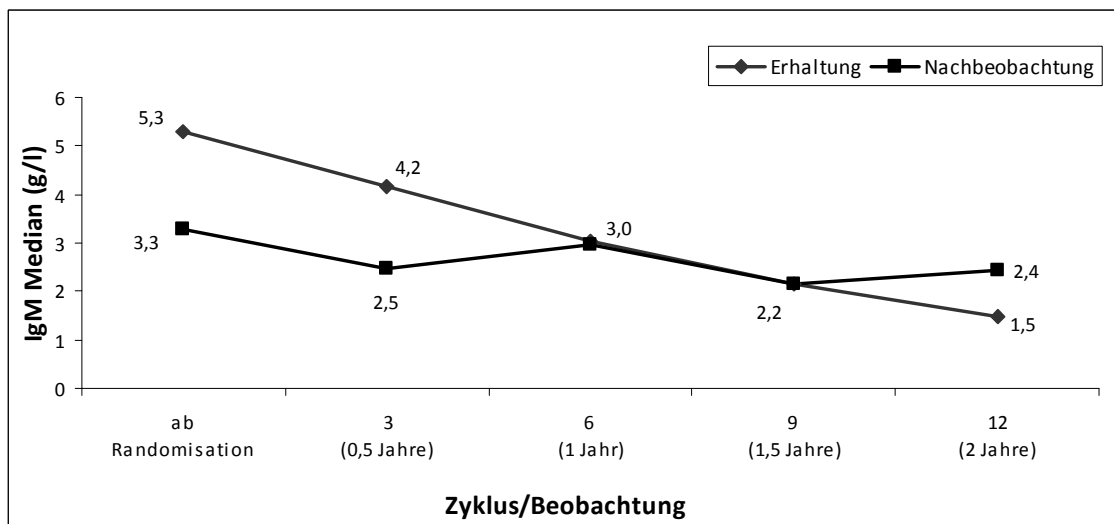


Abbildung 14: IgM-Verläufe der Waldenström-Patienten in den Vergleichsarmen

Zur Verfügung stehende IgM-Werte der Waldenström-Patienten (keine LPL!) zu den obigen Staging-Zeitpunkten ab Randomisation, 3., 6., 9., 12. Erhaltungszyklus bzw. therapiefreie Nachbeobachtung in Jahren (für den Zeitpunkt ab Randomisation wurde das Abschluss-Staging herangezogen):

während der Erhaltung: ab **Randomisation**: n=41, **3**: n=35, **6**: n=36, **9**: n=27, **12**: n=25

während der Nachbeobachtung (J., Jahre): ab **Randomisation**: n=34, **0,5 J.**: n=28, **1 J.**: n=27, **1,5 J.**: n=22, **2 J.**: n=23

IgG-Verläufe in den Vergleichsarmen

Die medianen IgG-Startwerte für die Zeit ab Randomisation betrugen 5,40 g/l im 1. Arm (Erhaltung) und 6,17 g/l im 2. Arm (Nachbeobachtung). Nach 2 Jahren hat sich der mediane IgG-Spiegel in der Erhaltungsgruppe statistisch ($p=0,0112$) und in der Nachbeobachtungsgruppe nicht statistisch ($p=0,6747$) verringert (prozentual um 9,4% in der Erhaltungs- und 8,1% in der Nachbeobachtungsgruppe). Im Nachbeobachtungsarm steigt der mediane IgG-Spiegel bis zum Zeitpunkt 1,5 Jahre (zwischenzeitlich) um nur 0,5% an, um dann wieder abzusinken, wohingegen er im Erhaltungsarm um 22,4% absinkt, um dann wieder anzusteigen. Dieser Unterschied hat jedoch zu keinem signifikant unterschiedlichen Verlauf der Vergleichsgruppen geführt ($p=0,1213$); s. Abbildung 15).

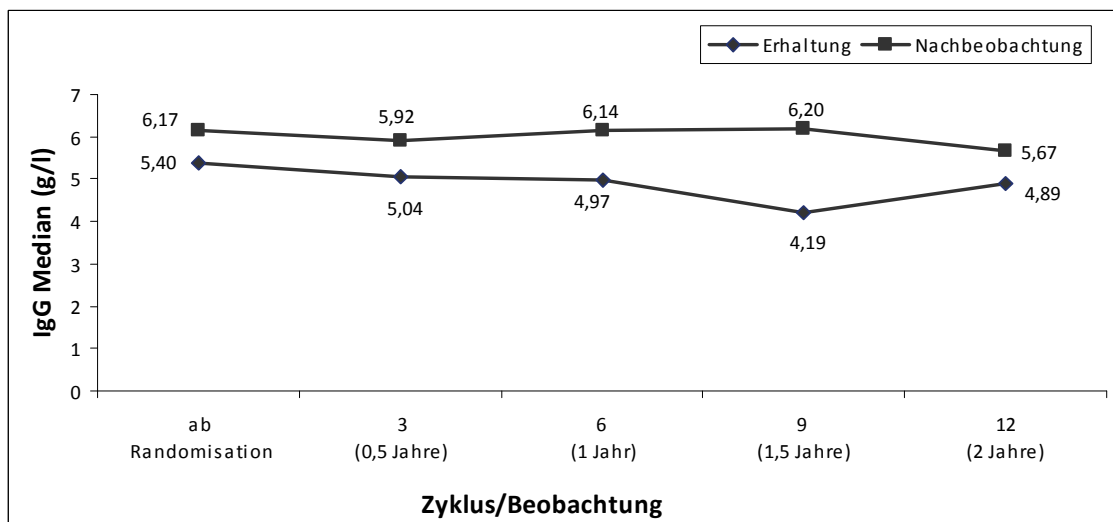


Abbildung 15: IgG-Verläufe in den Vergleichsarmen

Zur Verfügung stehende IgG-Werte der LPL/MW-Patienten zu den Zeitpunkten ab Randomisation, 3., 6., 9., 12. Erhaltungszyklus bzw. therapiefreie Nachbeobachtung in Jahren (für den Zeitpunkt ab Randomisation wurde das Abschluss-Staging herangezogen):

während der Erhaltung: **ab Randomisation:** n=41, **3:** n=35, **6:** n=36, **9:** n=27, **12:** n=25

während der Nachbeobachtung (J., Jahre): **ab Randomisation:** n=36, **0,5 J.:** n=28, **1 J.:** n=27, **1,5 J.:** n=22, **2 J.:** n=23

IgA-Verläufe in den Vergleichsarmen

Beide Patientengruppen (Erhaltung versus Nachbeobachtung) unterschieden sich nicht bezüglich des IgA-Spiegels, $p=0,1390$ (Abbildung 16). In der Erhaltungsgruppe stieg der mediane IgA-Spiegel um 4,2% (von 0,48 auf 0,50 g/l) an, in der Nachbeobachtungsgruppe um 8,3% (von 0,60 auf 0,65 g/l). In der Erhaltungsgruppe

war der dezente Unterschied statistisch signifikant ($p=0,0078$), in der Nachbeobachtung nicht ($p=0,9753$).

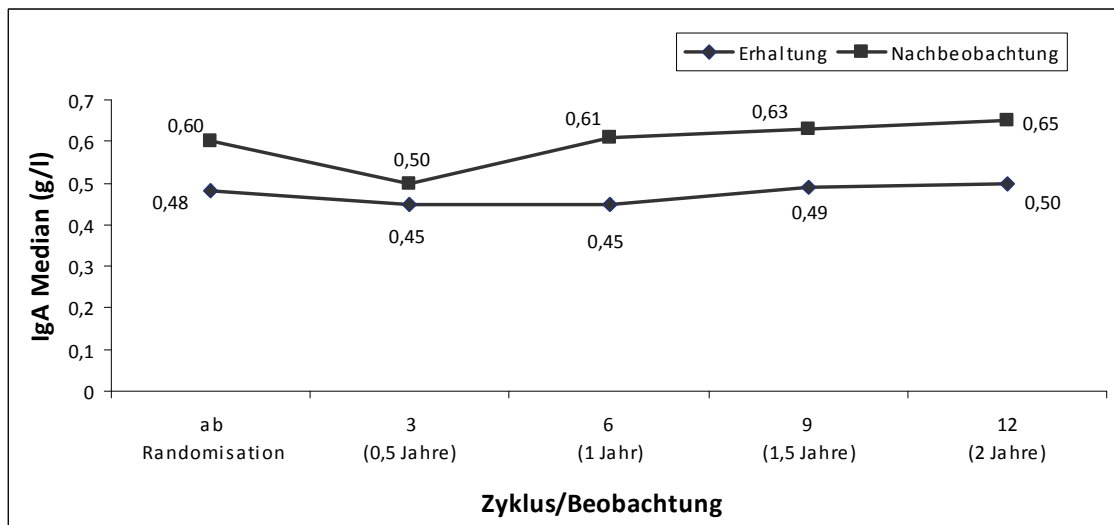


Abbildung 16: IgA-Verläufe in den Vergleichsarmen

Zur Verfügung stehende IgA-Werte der LPL/MW-Patienten zu den obigen Staging-Zeitpunkten ab Randomisation, 3., 6., 9., 12. Erhaltungszyklus bzw. therapiefreie Nachbeobachtung in Jahren (für den Zeitpunkt ab Randomisation wurde das Abschluss-Staging herangezogen):

während der Erhaltung: **ab Randomisation:** n=41, **3:** n=33, **6:** n=32, **9:** n=26, **12:** n= 23

während der Nachbeobachtung (J., Jahre): **ab Randomisation:** n=36, **0,5 J.:** n=27, **1 J.:** n=27, **1,5 J.:** n=22, **2 J.:** n=23

3.4.5 Unerwünschte Ereignisse (AEs) und Toxizitäten ab Randomisation

Ab Randomisation traten innerhalb von 2 Jahren insgesamt 99 nicht-hämatologische, nicht infektiöse AEs auf. Im Erhaltungsarm waren die unerwünschten Ereignisse statistisch signifikant häufiger, verglichen zum Nachbeobachtungsarm (64 vs. 35, $p=0,0001$).

Unter den nicht hämatologischen, nicht infektiösen AEs traten bei den Patienten beider Gruppen (Erhaltung+Nachbeobachtung; n=83), ähnlich wie in der Induktionsphase, am häufigsten Schmerzen jeglicher Art auf. Diese zeigten sich auch hier meist in Form von Rücken-/Gliederschmerzen. Im 1. Arm (Erhaltung) waren 9 (20,5%) und im 2. Arm (Nachbeobachtung) 8 Patienten (20,5%) mindestens einmal betroffen.

Allergische Reaktionen einschließlich Infusionsreaktionen traten nur im Rahmen der Erhaltungstherapie auf, jedoch statistisch signifikant (14 versus 0 Patienten, $p<0,0001$). Von diesen Patienten zeigten 5 allergische Hautreaktionen mit Erythem, Exanthem und/oder Pruritus (CTC Grad 2).

Mundtrockenheit und andere Hautveränderungen, wurden bei 3 Patienten (6,8%) im Erhaltungsarm beobachtet, darunter ein Patient mit rezidivierenden Psoriasis-effloreszenzen. Ein Patient im Beobachtungsarm (2,6%) war ebenfalls mit Hautveränderungen auffällig.

Weiter traten Störungen des Herz-Kreislaufsystems (in der Regel Tachykardie, aber auch Hypertension) statistisch nicht unterschiedlich häufig auf (Erhaltung 11,4%; Nachbeobachtung 17,9%). Fatigue, Husten, Nausea, Schwindel, Schlafstörungen und Neurotoxizitäten wie Krampfanfälle, Sensibilitätsstörungen, Tremor kamen insgesamt selten (max. 3 pro Gruppe), aber nicht signifikant unterschiedlich in den Vergleichsarmen vor. Dyspnoe und Schüttelfrost sind bei 3 bzw. 2 Patienten im Erhaltungsarm aufgetreten.

Unter sonstige Nebenwirkungen zählten Schwitzen (1. Arm: 2 Patienten; 2. Arm: 1x), Gewichtsverlust (1x im 1. Arm), Appetitlosigkeit (1x im 1. Arm), Verdauungsstörungen wie Obstipation/Diarrhoe (1x im 2. Arm), Alopezie (1x im 2. Arm), Hitzewallungen (1x im 2. Arm), somit pro Arm 4 Patienten.

Bezüglich der Laborveränderungen war die Häufigkeit des erhöhten Bilirubins, der Transaminasen, der Alkalische Phosphatase und der Hyperglykämie zwischen den Vergleichsarmen statisch nicht signifikant unterschiedlich. Am häufigsten traten erhöhte Leberwerte auf. Bei nur einem Patienten (im 1. Arm) trat eine Hyperglykämie als CTC Grad 3 auf. Darüber hinaus waren alle oben beschriebenen AEs leicht-mittelgradig (Grad 1>Grad 2). Tabelle 19 fasst die nicht-hämatologischen, nicht infektiösen AEs ab Randomisation zusammen.

Tabelle 19: Nicht-hämatologische, nicht infektiöse AEs ab Randomisation

| | Patienten | 1. Arm | 2. Arm | p-Wert |
|--|-----------|-----------|-----------------|-------------------|
| | | Erhaltung | Nachbeobachtung | |
| AE | n=83 | n=44 | n=39 | |
| Schmerzen, n (%) | 17 (20,5) | 9 (20,5) | 8 (20,5) | 1 |
| Allergische Reaktion, n (%) ¹ | 14 (16,9) | 14 (31,8) | 0 (0) | <0,0001 |
| Veränderungen des Herz-Kreislaufsystems, n (%) | 12 (14,5) | 5 (11,4) | 7 (17,9) | 0,5344 |
| Fatigue, n (%) | 6 (7,2) | 3 (6,8) | 3 (7,7) | 1 |
| Husten, n (%) | 5 (6,0) | 2 (4,5) | 3 (7,7) | 0,6620 |
| Hautveränderungen, n (%) ² | 4 (4,8) | 3 (6,8) | 1 (2,6) | 0,6185 |
| Nausea, n (%) | 3 (3,6) | 2 (4,5) | 1 (2,6) | 1 |

Fortsetzung von Tabelle 19 auf der nächsten Seite

| | | | | |
|--|---------|---|----------|--------|
| Schwindel, n (%) | 3 (3,6) | 1 (2,3) | 2 (5,1) | 1 |
| Schlafstörungen, n (%) | 3 (3,6) | 2 (4,5) | 1 (2,6) | 1 |
| Neurotoxizität, n (%) | 3 (3,6) | 2 (4,5) | 1 (2,6) | 1 |
| Dyspnoe, n (%) | 3 (3,6) | 3 (6,8) | 0 (0) | 0,2436 |
| Schüttelfrost, n (%) | 2 (2,4) | 2 (4,5) | 0 (0) | 0,4957 |
| Sonstiges, n (%) ³ | 8 (9,6) | 4 (9,1) | 4 (10,3) | 1 |
| Erhöhte Laborwerte: | | | | |
| Hyperglykämie, n (%) ⁴ | 5 (6,0) | 4 (11,4) CTC Grad 3: 1 (2,3) | 0 (0) | 0,0572 |
| Bilirubin-Erhöhung, n (%) | 2 (2,4) | 2 (4,5) | 0 (0) | 0,4957 |
| Transaminasen-Erhöhung, n (%) ⁵ | 5 (6,0) | 4 (9,1) | 1 (2,6) | 0,3642 |
| AP-Erhöhung, n (%) | 4 (4,8) | 1 (2,3) | 3 (7,7) | 0,3375 |
| <p>Falls nicht separat angegeben, waren die nicht-hämatologischen, nicht infektiösen AEs leicht-mittelgradig/mäßig bzw. CTC Grad 1 oder 2.</p> <p>Abkürzungen: AE, adverse event (unerwünschtes Ereignis); CTC, Common Toxicity Criteria; p, Irrtumswahrscheinlichkeit; AP, Alkalische Phosphatase</p> <p>¹ einschließlich Infusionsreaktionen (i.d.R. innerhalb von 2 Stunden)</p> <p>² einschließlich Schleimhautveränderungen wie Mundtrockenheit</p> <p>³ hierunter zählen Schwitzen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen (z.B. Obstipation), Alopezie, Hitzewallungen</p> <p>⁴ bei einem Patienten im Erhaltungsarm trat eine Hyperglykämie Grad 3 auf.</p> <p>⁵ hierunter zählen die Transaminasen der Leber (GPT und/oder GOT).</p> | | | | |

Infektiöse AEs ab Randomisation

Verschiedene Infektionen traten bei 60 Patienten auf, 33 wurden in der Erhaltungsgruppe (75%) gezählt, 27 in der Nachbeobachtungsgruppe (69,2%). Die Häufigkeit der Infektionen ab Randomisation war in keinem der beiden Arme signifikant unterschiedlich ($p=0,6273$). Ebenso zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der verschiedenen Infektions-/Entzündungsformen auf die Vergleichsarme.

Infektionen der Atemwege wurden am häufigsten aufgezeichnet, bei 22,7% der Patienten im Erhaltungs- und 17,9% der Patienten im Nachbeobachtungsarm. Bei einem Patienten im Erhaltungsarm trat eine CTC Grad 3 Infektion (Bronchitis) mit Immunkörperglobulinmangel und Therapieabbruch auf. Grippale Infekte traten bei 12 und Stomatitiden (davon eine bei nekrotisierender Gingivitis, CTC Grad 3) bei 9 Patienten auf. Weitere Infektionen kamen in Form von Herpes zoster (1. Arm: 2 Patienten; 2. Arm: 3 Patienten), Herpes simplex (1. Arm: 2 Patienten) und nicht-bakteriellen Infektionen vor. Bakterielle Infektionen und Infektionen ohne oder mit Fieber (unklarer Genese) sowie Entzündungen am Auge oder im Darm traten jeweils bei max. 2

Patienten pro Arm auf. In der Tabelle 20 sind alle Infektionen in ihrer Häufigkeit sowie in ihrer Verteilung auf die jeweiligen Patienten in den Vergleichsarmen dargestellt.

Tabelle 20: Infektiöse AEs ab Randomisation

| | Patientenzahl | 1. Arm Erhaltung | 2. Arm Nachbeobachtung | |
|--|---------------|---|---------------------------|--------|
| | n=83 | n=44 | n=39 | p-Wert |
| Infektion der Atemwege, n (%) | 17 (20,5) | 9 (20,5) CTC Grad 3: 1 (2,3) | 7 (17,9) | 0,7860 |
| Infektion der Harnwege, n (%) | 3(3,6) | 1 (2,3) | 2 (5,1) | 0,5985 |
| Andere Infektionsformen: | | | | |
| - grippaler Infekt, n (%) | 12 (14,5) | 8 (18,2) | 4 (10,3) | 0,3619 |
| - Stomatitis, n (%) ¹ | 9 (10,8) | 3 (6,8) CTC Grad 3: 1 (2,3) | 5 (12,8) | 0,7282 |
| - Herpes zoster, n (%) | 5 (6,0) | 2 (4,5) | 3 (7,7) | 0,6620 |
| - FUO/Infekt, n (%) ² | 4 (4,8) | 2 (4,5) | 2 (5,1) | 1 |
| - andere Erreger, n (%) ³ | 3 (3,6) | 1 (2,3) | 2 (5,1) | 0,5985 |
| - an: Auge, GIT u.a., n (%) ⁴ | 3 (3,6) | 2 (4,5) | 1 (2,6) | 1 |
| - Herpes simplex, n (%) | 2 (2,4) | 2 (4,5) | 0 (0) | 0,4957 |
| - bakteriell, n (%) ⁵ | 2 (2,4) | 1 (2,3) | 1 (2,6) | 1 |

Falls nicht separat angegeben, waren die nicht-hämatologischen, nicht infektiösen AEs leicht-
mittelgradig bzw. CTC Grad 1+2.
Abkürzungen: p, Irrtumswahrscheinlichkeit; FUO, Fieber unklarer Genese; GIT, Gastrointestinaltrakt;
CTC, common toxicity criteria
¹ bei einem Patienten im Erhaltungsarm trat eine Stomatitis in Form einer nekrotisierenden Gingivitis
als CTC Grad 3 auf
² FUO, Fieber unklarer Genese; Infekt: nicht näher bezeichnet oder unklarer Genese
³ hierunter zählen Viren, Protozoen, Pilzerreger
⁴ GIT, Gastrointestinaltrakt; 1 Patient entwickelte eine Konjunktivitis und 1 Patient eine Uveitis
und Divertikulitis.
⁵ bakterielle Entzündungen: Im 1.Arm trat 1x eine Follikulitis und im 2. Arm 1x eine Phlegmone auf.

Hämatotoxizitäten ab Randomisation

Hinsichtlich der hämatologischen Laborveränderungen ab Randomisation (s. Tabelle 21+22) zeigt sich Folgendes:

Im Nachbeobachtungsarm trat eine Thrombozytopenie in 2 (0,4%) und eine Anämie in 3 (0,6%) der auswertbaren Zyklen auf und war ausschließlich leichtgradiger Natur (CTC Grad 1). Eine Thrombozytopenie wurde im Erhaltungsarm nur 1 Mal beobachtet (CTC Grad 2); eine leicht-mäßig Anämie (CTC Grad 1+2) trat in 56 (10,6%) der hierfür

auswertbaren Zyklen und eine höhergradige Anämie (CTC Grad 3) in 10 Zyklen (1,9%) auf.

In beiden Armen stellten Leukozytopenien die häufigste hämatologische Nebenwirkung dar. Eine Leukozytopenie Grad 4 trat in einem Zyklus (im 1. Arm) auf. Eine Leukozytopenie Grad 3 kam in 1,7% (1. Arm) versus 1,2 % (2. Arm) der hierfür jeweilig auswertbaren Zyklen vor. Die meisten Leukozytopenien waren leicht-mäßig (CTC Grad 1>2): Im 1. Arm war von den 525 auswertbaren Zyklen in 163 Zyklen (31%) und im 2. Arm waren von den 467 auswertbaren Zyklen in 102 Zyklen (21,8%) eine Grad 1- oder 2-Leukozytopenie nachweisbar.

Zur Auswertung der Granulozytopenie konnten weniger Zyklen zur Analyse herangezogen werden; 477 Zyklen waren im 1. Arm und 435 Zyklen im 2. Arm auswertbar. Eine Granulozytopenie Grad 4 trat in 8 Zyklen (1,7%) des Erhaltungsarmes und 2 Zyklen (0,5%) des Nachbeobachtungsarmes auf. Eine Granulozytopenie Grad 3 trat in 16 (3,4%) Zyklen des Erhaltungs- und 7 Zyklen (1,6%) des Nachbeobachtungsarmes auf. In etwa gleich vielen Zyklen trat eine leicht-mäßig Granulozytopenie (CTC Grad 1>2) auf, in 7,8 % der hierfür auswertbaren Zyklen des 1. Armes und 8% der entsprechend auswertbaren Zyklen des 2. Armes.

Tabelle 21: Hämatotoxizitäten ab Randomisation

| | auswertbare Zyklen | CTC Grad 0 | CTC Grad 1 | CTC Grad 2 | CTC Grad 3 | CTC Grad 4 |
|--|-----------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| Nachbeobachtung | | | | | | |
| Leukozytopenie, n (%) | 467 | 360 (77,1) | 79 (16,9) | 23 (4,9) | 5 (1,2) | 0 (0) |
| Granulozytopenie, n (%) | 435 | 391 (89,9) | 29 (6,7) | 6 (1,4) | 7 (1,6) | 2 (0,5) |
| Thrombozytopenie, n (%) | 468 | 466 (99,6) | 2 (0,4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Anämie (Hb), n (%) | 468 | 465 (99,4) | 3 (0,6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Erhaltung | | | | | | |
| Leukozytopenie, n (%) | 525 | 352 (67,0) | 113 (21,5) | 50 (9,5) | 9 (1,7) | 1 (0,2) |
| Granulozytopenie, n (%) | 477 | 416 (87,2) | 27 (5,7) | 10 (2,1) | 16 (3,4) | 8 (1,7) |
| Thrombozytopenie, n (%) | 527 | 526 (99,8) | 0 (0) | 1 (0,2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Anämie (Hb), n (%) | 527 | 461 (87,5) | 22 (4,2) | 34 (6,5) | 10 (1,9) | 0 (0) |
| Abkürzungen: CTC, common toxicity criteria; Hb, Hämoglobin | | | | | | |

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich im Auftreten einer Leukozytopenie Grad 1+2 zwischen den Vergleichsarmen bei größerer Häufigkeit im Erhaltungsarm (31% versus 21,8%; $p=0,0012$).

Hinsichtlich einer Granulozytopenie und einer Anämie traten statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der CTC Grade 3+4 auf (Erhaltungsarm > Nachbeobachtungsarm; Granulozytopenie: 5% versus 2,1%; $p=0,0202$, Anämie: 1,9% versus 0%; $p=0,0022$).

Tabelle 22 fasst die jeweiligen Vergleiche der Hämatotoxizitäten zwischen den beiden Armen zusammen.

Tabelle 22: Vergleich der Laborveränderungen CTC ≤ 2 und > 2 zwischen den beiden Armen

| | Erhaltung | Nachbeobachtung | p-Wert |
|--|------------|-----------------|---------------|
| Leukozytopenie auswertbare Zyklen | 525 | 467 | |
| CTC Grad 1+2, n (%) | 163 (31,0) | 102 (21,8) | 0,0012 |
| CTC Grad 3+4, n (%) | 10 (1,9) | 5 (1,1) | 0,3106 |
| Granulozytopenie auswertbare Zyklen | 477 | 435 | |
| CTC Grad 1+2, n (%) | 37 (7,8) | 35 (8,0) | 0,9026 |
| CTC Grad 3+4, n (%) | 24 (5,0) | 9 (2,1) | 0,0202 |
| Thrombozytopenie auswertbare Zyklen | 527 | 468 | |
| CTC Grad 1+2, n (%) | 1 (0,2) | 2 (0,4) | 0,6037 |
| CTC Grad 3+4, n (%) | 0 (0) | 0 (0) | 1 |
| Anämie (Hb) auswertbare Zyklen | 527 | 468 | |
| CTC Grad 1+2, n (%) | 56 (10,6) | 3 (0,6) | 4,5397 |
| CTC Grad 3+4, n (%) | 10 (1,9) | 0 (0) | 0,0022 |
| Abkürzungen: p, Irrtumswahrscheinlichkeit; Hb, Hämoglobin, CTC, common toxicity criteria | | | |

3.4.6 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAEs) ab Randomisation

Ab Randomisation traten 26 SAEs auf, ohne signifikant unterschiedliche Verteilung auf die beiden Arme (Tabelle 23+24): Davon betrafen 16 SAEs (61,5%) den 1. Arm (Erhaltungstherapie) und 10 SAEs (38,5%) den 2. Arm (Nachbeobachtung); $p=0,1650$. Die Häufigkeit der mit mindestens einem SAE betroffenen Patienten war im 1. Arm

größer, jedoch nicht statistisch signifikant: 13 (29,5%) Patienten waren im 1. Arm und 5 (12,8%) Patienten im 2. Arm betroffen; $p=0,1079$. Das Verhältnis SAE/Patienten betrug für Arm 1 16:13 ($\approx 1,2$) und für Arm 2 10:5 (≈ 2).

SAE-Meldung mit Todesfolge

Im Nachbeobachtungsarm wurde kein SAE mit nachfolgendem Tod gemeldet. Im Erhaltungsarm folgte bei 3 Patienten mit SAE-Meldung der Tod: Ein Patient starb an einer Sepsis, ein Patient an einer subarachnoidalen Blutung und bei einem Patienten war die Todesursache unbekannt.

SAE-Meldungen mit Folge einer stationären Aufnahme

Ab Randomisation waren für die jeweiligen Vergleichsarme folgende Gründe für einen Krankenhausaufenthalt dokumentiert, wie in Tabelle 23 und 24 aufgelistet. Zu erwähnen ist die SAE-Meldung im Rahmen einer allergischen Reaktion bei einem Patienten im Erhaltungsarm, desweiteren die größere Patientenanzahl mit gemeldeten Infektionen/Entzündungsformen (Erhaltungsarm: 8 Patienten (18,2%); Nachbeobachtungsarm: 2 Patienten (5,1%), $p=0,0944$). Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant.

Tabelle 23: SAE-Meldungen mit Folge einer stationären Aufnahme im Nachbeobachtungsarm

| Patientenzahl n=5 | Nachbeobachtung (SAE n=10) |
|----------------------|---|
| 1 | abdominelle Beschwerden Subarachnoidalblutung |
| 2 | Refluxösophagitis |
| 3 | Sprunggelenksfraktur |
| 4 | Pneumonie (2x) |
| 5 | Arthralgien (2x) Kniewerletzung Radiusfraktur |

Tabelle 24: SAE- Meldungen mit Folge einer stationären Aufnahme im Erhaltungsarm

| Patientenzahl n=13 | Erhaltung SAE (n=16) |
|-----------------------|--|
| 1 | Fieber Infektion |
| 2 | Febrile Pneumonie |
| 3 | Medikamentöse Einstellung bei M. Parkinson |
| 4 | Prostata-CA als Zweitmalignom |

Fortsetzung von Tabelle 24 auf der nächsten Seite

| | |
|----|--|
| 5 | Febrile Neutropenie |
| 6 | Hypertension |
| 7 | Sensibilitätsstörungen |
| 8 | Peritonitis |
| 9 | Infektion |
| 10 | Erythem und Schüttelfrost (allergische Reaktion auf Rituximab) |
| 11 | Krankheitsprogression Campylobacter Enteritis |
| 12 | Ischämische Colitis |
| 13 | Fieber Umibilikalhernie |

3.4.7 Zweitmalignome ab Randomisation

Ein Patient in der Nachbeobachtungszeit entwickelte ein Malignes Melanom mit Metastasen und nachfolgendem Tod.

Während der Erhaltungstherapie kam es bei 4 Patienten zu einem Zweitmalignom (Plasmozytom, Prostata-CA, Basaliom, spinozelluläres Karzinom). Entsprechend entwickelten 2,6% der Patienten im Nachbeobachtungsarm und 9,1% der Patienten im Erhaltungsarm eine Zweitneoplasie. Die Differenzen zwischen Erhaltung und Beobachtung waren nicht signifikant ($p=0,3642$).

3.4.8 Lymphomspezifische Folgetherapien ab Randomisation

In der Nachbeobachtungszeit haben aufgrund einer Progression 2 Patienten (5,1%) eine neue Therapie bekommen (nach dem 2. und 6. Zyklus), im Verlauf der Erhaltungstherapie 3 Patienten (6,8%), jeweils nach dem 1., 3. und 12 Zyklus. In Tabelle 25 sind die Folgetherapien in der Induktionstherapie und ab Randomisation aufgelistet.

Tabelle 25: Lymphomspezifische Folgetherapien ab Randomisation

| Erhaltungsarm | n=3 | Erreichte Erhaltungszyklen |
|--|------------|-----------------------------------|
| Bortezomib/Cyclophosphamid/Dexamethason | | 3 |
| Bortezomib/Doxorubicin/Dexamethason | | 12 |
| Rituximab/Fludarabicin/Cyclophosphamid | | 1 |
| Nachbeobachtungsarm | n=2 | Nachbeobachtungen |
| R-DHAP | | 2 |
| IF-Strahlentherapie | | 6 |
| Abkürzungen: IF, involved field; R-DHAP, Rituximab, Dexamethason plus hochdosiertes Cytosin-Arabinosid und Cisplatin | | |

4 Diskussion

4.1 Allgemeine Bemerkungen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eruiert, ob eine Rituximabtherapie nach erfolgter Induktionstherapie mit Bendamustin plus Rituximab (B-R) einen größeren Benefit für Patienten mit LPL/MW verspricht, als die derzeit etablierte Strategie der therapiefreien Nachbeobachtung. Zusätzlich wurde die B-R-Induktionstherapie im Hinblick auf Therapieansprechen und Toxizitäten geprüft.

Die Patientenselektion erfolgte prospektiv randomisiert im Rahmen der NHL7-Studie. Alle Patienten, die bis spätestens Dezember 2011 ein Abschluss-Staging im Rahmen der Induktionstherapie erreicht hatten, wurden auf eine Auswertbarkeit geprüft. Patienten mit einem späteren Abschluss-Staging wurden nicht ausgewertet.

Der Nutzen einer Erhaltungstherapie mit Rituximab zur Behandlung follikulärer Lymphome ist hinreichend belegt. Hainsworth et al. [2002] konnten nachweisen, dass Patienten mit indolenten NHL von einer im Anschluss an eine primäre Monotherapie mit Rituximab durchgeführten Erhaltungstherapie mit Rituximab profitieren (verglichen zu Patienten ohne Erhaltung). Auch Ghielmini [2004] berichteten in ihrer Studie von einem verbesserten Ansprechen und längerem progressionsfreien Überleben unter einer Rituximab-Erhaltungstherapie. Die Ergebnisse konnten in nachfolgenden Studien eindrucksvoll bestätigt werden [van Oers et al. 2006; Forstpointner et al. 2006; Salles et al. 2011].

Obwohl die zitierten Referenzen nahelegen, dass Rituximab im Rahmen einer Erhaltungstherapie auch beim Krankheitsbild des nicht-follikulären NHL eine positive Rolle spielen könnte, sind Daten hierzu bislang nicht im Detail erhoben worden. Dies mag in der niedrigeren Inzidenzrate im Vergleich zur Inzidenzrate follikulärer NHL begründet sein. Anhand der hier durchgeführten Analyse sollte daher erstmalig die Frage beantwortet werden, ob die Prognose des LPL/MW durch eine 2-jährige Erhaltungstherapie mit Rituximab verbessert werden kann.

In die Studie eingeschleust wurden Patienten mit einer B-R Therapie als Primärtherapie. Die Rationale für die Konzentration auf diese Patientengruppe ist darin zu sehen, dass sich eine Rituximab-Monotherapie in früheren Studien zwar

prinzipiell als wirksam erwies, allerdings unter diesem Regime bei den MW-Patienten nur unzureichende Erfolgsraten und keine dauerhafte Remission erzielt werden konnten. Als problematisch erwies sich insbesondere das zeitlich verzögerte Ansprechen unter einem derartigen Regime. Therapeutische Effekte konnten im Durchschnitt erst nach 3-4 Monaten beobachtet werden [Dimopoulos et al. 2002, 2009]. Mit dem Ziel der Therapieoptimierung wurden verschiedene Kombinationen mit einer Chemotherapie aufgrund der fehlenden Myelosuppressivität von Rituximab erprobt und etabliert. Nach dem IWWM-7 [Dimopoulos et al. 2014] gehört dabei die Kombination DCR als Primärtherapie weiter zu den Therapieoptionen erster Wahl, während im Vergleich dazu das Therapieregime R-CHOP als Primärtherapie an Bedeutung zu verlieren scheint.

Deutliche Vorteile im Vergleich zur Kombination R-CHOP zeigte die Kombination von Rituximab mit Bendamustin als Primärtherapie [Rummel et al. 2013]. Im Rahmen der Phase-III-Studie (NHL1) von Rummel et al. [2013], in der die MW-Patienten die kleinste Patientengruppe (i.S. einer Phase-II-Studie) repräsentierten, wurde neben ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich anderer evaluierter Entitäten ein klarer klinischer Vorteil für die Kombinationstherapie B-R im Vergleich zu R-CHOP bei MW-Patienten demonstriert (s. Kapitel 1.4.3).

Auf Grund der Überlegenheit der B-R-Applikation als Primärtherapie wurde dieses Konzept auf die NHL7-Studie transferiert, aus der anschließend Patientendaten für die hier vorliegende Arbeit verwendet wurden. Primäres Ziel war es zwar, das Patienten-Outcome nach Abschluss der Induktion mit B-R vergleichend zu analysieren. Gleichzeitig war es aber auch von Interesse, im Rahmen der Induktion die therapeutische Wirksamkeit der B-R-Kombination einschließlich möglicher toxischer Effekte zu prüfen, da bisher noch keine größeren Studien mit dieser Therapiekonstellation speziell für LPL/MW durchgeführt wurden. Im nachfolgenden Kapitel werden zunächst die Ergebnisse der Induktionstherapie zusammengefasst und im Kontext mit anderen, auf Rituximab basierenden Primärtherapien analysiert. Anschließend werden die Daten der Vergleichsgruppen angesprochen und diskutiert.

4.2 Analyse der Induktionstherapie

Die Geschlechter waren bei Einschluss in die Studie ungleich verteilt, mit einem höheren männlichen Anteil von 63,6% ($p < 0,0001$). Die ungleiche Verteilung korreliert mit der höheren Inzidenzrate bei Männern. Eine ähnlich ungleiche Geschlechterverteilung wird auch von Dimopoulos et al. in ihrer Untersuchung an MW-Patienten angegeben (62% männlich versus 38% weiblich, signifikant mit $p = 0,0044$, [Dimopoulos et al. 2007]). Die ermittelten Daten lassen daher eine geschlechter-spezifische Auswertung und Interpretation nicht zu und sind generalisierend zu verstehen.

Unter B-R-Induktionstherapie konnte eine Gesamtansprechrate („overall response rate“, ORR) von 84,5% erzielt werden. Ein Patient erreichte eine CR, bei 7 Patienten (6,4%) kam es hingegen trotz Therapie zu einer Krankheitsprogression, im Median nach 6 Zyklen (Spannweite 3-7 Zyklen). Ähnliche ORR lassen sich auch unter anderen, Rituximab basierenden Therapiekombinationen erzielen. Bei vergleichbaren Einschlusskriterien (insbesondere keine Vortherapie sowie gleiche Definition der Remissionskriterien) demonstrierten Dimopoulos et al. [2007] in einer Phase-II initiierten prospektiven Studie an 72 MW-Patienten eine ORR von 83% (einschließlich 7% CR) unter der DCR-Therapiekombination (Dexamethason 20 mg gefolgt von Rituximab 375 mg/m² i.v. an Tag 1 plus Cyclophosphamid 100 mg/m² oral 2x täglich an den Tagen 1-5), angesetzt über 6 Monate bei einem Intervall von 21 Tagen. Das mediane Alter der Patienten in beiden Studien ist vergleichbar. Insgesamt erfolgte jedoch die NHL-7 Studie an einem weit größeren MW-Patientenkollektiv (110 Patienten, 98 MW + 12 LPL). Weitere Differenzen sind zu nennen, die eine abschließende vergleichende Wertung beider Therapiestrategien nicht zulassen. Dazu zählt die unterschiedliche Anzahl der Patienten mit einem Alter >65 Jahren (DCR-Studie > NHL7- Studie), ein größerer Serum-IgM Median und eine größere Patientenanzahl mit einem niedrigen Hb-Wert (<10 g/dl) in der DCR-Gruppe. Umgekehrt wurden initial in die B-R-Studie mehr Patienten mit einem Tumorbefall von Milz und Lymphknoten eingeschleust, als in die DCR-Studie. Wird der Tumorbefall im Sinne eines höheren Krankheitsgrades interpretiert, so deutet dies bei gleicher ORR in der DCR- und B-R-Gruppe möglicherweise auf eine Überlegenheit des B-R-Regimes hin. Auf

Grund der genannten Differenzen muss jedoch diese Annahme als spekulativ betrachtet werden.

Ähnliche ORR werden auch erzielt, wenn MW-Patienten in der Induktionsphase mit einer BDR-Kombination behandelt werden. Dimopoulos zufolge befanden sich von 59 an MW erkrankten Patienten in einer Phase-II-Studie 85% in anhaltender Remission, allerdings mit schlechteren CR-Werten (3%), verglichen zur DCR-Studie (7%) [Dimopoulos et al. 2013]. Im Unterschied zum B-R-Protokoll charakterisierte sich die BDR-Gruppe über einen initial deutlich höheren Serum-IgM-Spiegel, einem häufigeren Auftreten von Patienten mit einem Hyperviskositätssyndrom und mit B-Symptomen, und über mehr Patienten im Alter >65 Jahren. Die Tatsache, dass Dimopoulos zusätzlich Dexamethason als dritte Komponente einsetzte, lässt einen direkten Vergleich der Effektivität von Bortezomib versus Bendamustin nicht zu, da in der BDR-Studie nicht nur Wechselwirkungen zwischen Dexamethason und Bortezomib zu berücksichtigen sind, sondern auch mögliche direkte Effekte von Dexamethason auf das Patientenoutcome.

Tabelle 26 stellt die ORR und Patientencharakteristika der beiden Studien von Dimopoulos et al. denen der NHL7-Studie gegenüber.

Tabelle 26: Vergleich der ORR und Patientencharakteristika der NHL7 zu denen der prospektiven Primärtherapien von Dimopoulos et al. [2007, 2013]

| | NHL7 | Dimopoulos | |
|---------------------------------|--------------|------------|------------|
| | B-R (n=110*) | DCR (n=72) | BDR (n=59) |
| ORR, % | 84,5 | 83 | 85 |
| Patientencharakteristika | | | |
| Medianes Alter (Jahre) | 67 | 69 | 70 |
| Alter >65 Jahre, % | 53 | 63 | 61 |
| Lymphknotenbefall, % | 57 | 39 | 43 |
| B-Symptome, % | 32 | 24 | 43 |
| Milzbefall, % | 39 | 32 | 29 |
| Hyperviskositätssyndrom, % | 9 | 25 | 20 |
| Medianes IgM (g/l) für MW | 23,8 | 36 | 38,6 |
| Hb <10 g/dl, % | 49 | 57 | n.a. |
| Hb <11,5 g/dl, % | 78 | n.a. | 82 |
| IPSSWM | 18/33/38 | n.a. | 15/40/45 |

Fortsetzung von Tabelle 26 auf der nächsten Seite

*98 Patienten mit Morbus Waldenström + 12 Patienten mit LPL (Lymphoplasmozytisches Lymphom)

Abkürzungen: ORR, overall response rate (Gesamtansprechrate); DCR, Dexamethason/Cyclophosphamid/Rituximab; B-R, Bendamustin/Rituximab; BDR, Bortezomib/Dexamethason/Rituximab; Hb, Hämoglobin; IPSSWM (International Score System for Waldenström Macroglobulinemia); n.a., not available (nicht verfügbar); MW, Morbus Waldenström;

¹ Die Risikogradeinteilung für das IPSSWM ist folgendermaßen angegeben:

niedrig/ mittel/hoch

Weitere BDR-basierende Studien sind anzufügen, wobei in den entsprechenden Publikationen, verglichen zur NHL7-Studie, moderat höhere ORR genannt werden. Treon et al. [2009b] verweist in seiner prospektiven Studie an 23 Patienten auf eine ORR von 96%, Ghobrial et al. [2010] in einer ähnlich angelegten Studie mit 26 Patienten auf eine ORR von 88%. Im Gegensatz zu Treon et al. wurden unter Ghobrial et al. die Patienten allerdings nicht mit Dexamethason als Additivum behandelt. Obwohl ein direkter Vergleich zwischen den Daten beider Arbeitsgruppen nur bedingt zulässig ist, scheint der Zusatz von Dexamethason zu Bortezomib möglicherweise zu einem verbesserten Ansprechen beizutragen. Inwieweit Dexamethason auch in das B-R-Regime integriert werden kann und dabei möglicherweise zu einem verbesserten Ansprechen beiträgt, ist unklar und bislang nicht untersucht.

Mittels Kombination von Rituximab mit anderen Zytostatika lässt sich offensichtlich das Ansprechen nicht weiter steigern. Durch die gleichzeitige Gabe von Carfilzomib, Dexamethason und Rituximab (CaRD) lässt sich eine ORR von 87,8% erzielen [Treon et al. 2014]. In Gegenwart von R-CHOP liegt sie laut einer Studie an 48 MW-Patienten bei 91% [Buske et al. 2009]. Zu hinterfragen bleibt, ob die Non-Responder, deren Quote gemäß der eigenen sowie anderer Daten zwischen 10-15% liegt, prinzipiell nicht auf eine Therapie ansprechen oder womöglich durch ein therapeutisches Umschalten im Sinne der individualisierten Medizin dennoch erreicht werden können. Zur Beantwortung sind sicherlich weitere Studien notwendig.

Im Vergleich der hier zitierten ORR-Daten scheint eine B-R-Therapie nicht den anderen Protokollen überlegen zu sein. Allerdings sei auf Differenzen bezüglich der eingeschleusten Patientengruppen und Patientencharakteristika verwiesen

(siehe Tabelle 27). Die Untersuchung von Treon et al. [2014] zur Bewertung der CaRD-Kombination basierte auf Patienten mit einem im Vergleich zur NHL7-Studie niedrigeren medianen Alter. Der IgM-Ausgangswert vor Therapiestart wiederum war mit einem medianen Spiegel von 33,8 g/l gegenüber der NHL7-Gruppe (23,8 g/l) erhöht. Annähernd 10% der Patienten waren zudem mit dem „mechanistic target of rapamycin“ (mTOR) Inhibitor Everolimus vorththerapiert, d.h. nicht in allen Fällen wurde CaRD als Primärtherapie angesetzt. Die von Treon et al. angegebene ORR (87,7%) bezieht sich ferner nicht auf die Induktionstherapie mit 6 Zyklen CaRD (3 Wochen Intervall), sondern auf die sich anschließende Erhaltungstherapie mit 8 Zyklen Carfilzomib (2-Monatsintervall). In der NHL7-Studie erfolgten hingegen nach 6 Zyklen B-R zwei weitere Zyklen Rituximab-Monotherapie (als Induktion). Unabhängig davon erlauben Unterschiede in der Auswirkung auf den IgM-Spiegel eine vergleichende Abschätzung der Therapieprotokolle. Unter CaRD reduzierte sich der mediane Serum-IgM auf 22,2%, unter B-R bis auf 19,7% des Ausgangswertes.

Infusionsreaktionen waren unter CaRD etwas häufiger (22,6%, Grad 1+2) als unter B-R (19,1%), unter B-R jedoch bei einem Patienten als Grad 3 und bei 5 Patienten (4,5%) als Grad 4 bzw. SAE.

Eine Hyperglykämie trat allerdings bei 100% der Patienten unter CaRD Therapie auf (Grad 1-3), unter B-R bei nur 5,5%, davon nur 1 Mal als Grad 3. Ein IgM-Flare von >25% trat bei 22,7% in der Studie von Treon et al. und nur bei 5,1% der Patienten in der NHL7-Studie (initial) auf. Trotz ähnlicher ORR-Daten könnte dies insbesondere unter Berücksichtigung der unterschiedlich langen Therapieprotokolle im Sinne eines Vorteils des B-R-Protokolls interpretiert werden.

Bei der vergleichenden Einschätzung des Therapieregimes Bortezomib (6 Zyklen) plus Rituximab (in Zyklus 1 und 4) [Ghobrial et al. 2010] ist zu berücksichtigen, dass sich die NHL7-Studie aus Patienten mit einem höheren Altersmedian und einem größeren Patientenanteil mit hochgradigem Risikoprofil nach IPSSWM zusammensetzte (Tabelle 27). In der NHL7-Studie wurde ein zwischenzeitlicher IgM-Anstieg bei ca. 12,2% der Patienten über die ganze Induktionsphase hinweg aufgezeichnet (bei 9,2% als typischer initialer IgM-Flare), während unter Bortezomib-Rituximab 31% der Patienten betroffen waren. Mit der erzielten Reduktion an Neurotoxizitäten in der Studie von Ghobrial et al. trat zwar keine

Grad 3 oder 4 Neurotoxizität auf; eine leichtgradige Neuropathie dennoch bei 54% der Patienten. Im Vergleich dazu wurden in der NHL7-Studie mit 9% neurotoxischen Veränderungen (Grad 1/2), einschließlich der Neuropathien, wesentlich günstigere Werte erzielt. Insgesamt ist daher die Schlussfolgerung berechtigt, dass B-R trotz gleicher Ansprechraten der Bortezomib-Rituximab-Strategie überlegen ist, insbesondere im Hinblick auf das Nebenwirkungsprofil.

Auch die R-CHOP-Studie mit einer ORR von 91% [Buske et al. 2009] differiert von der NHL7-Studie in Bezug auf das Patientenalter (NHL7 > R-CHOP) und mittlerem initialen IgM-Wert (NHL7 < R-CHOP).

Tabelle 27: Vergleich der Patientencharakteristika zu denen Rituximab beinhaltender prospektiver Studien mit höheren ORR [Ghobrial et al. 2010; Buske et al. 2009]

| | NHL7 B-R (n=110*) | Ghobrial BR (n=26) | Buske R-CHOP (n=23) |
|---|----------------------|-----------------------|------------------------|
| ORR, % | 84,5 | 88 | 91 |
| Patientencharakteristika | | | |
| Medianes Alter (Jahre) | 67 | 62,5 | 58 |
| Männlich, % | 63,6 | 58 | 65 |
| Extranodalbefall >1, % | 11,8 | n.a. | 9 |
| Lymphknotenbefall <4 (<1), % | 28,2; (57) | (50) | 27 |
| B-Symptome, % | 32 | n.a. | 38 |
| PS 0-1, % | 94,6 | 96 | 91 |
| LDH erhöht, % | 18,2 | n.a. | 13 |
| Hb, g/dl (Median) | 10,1 | 11,1 | 9,7 |
| IgM, g/l (Median) für MW | 23,8 | 42,8 | 37,2 |
| β2-Mikroglobulin,mg/l | 3,3 | 3,5 | 2,5 |
| IPSSWM ¹ , % | 18/34/39 | 38/42/12 | n.a. |
| *98 Patienten mit Morbus Waldenström + 12 Patienten mit (LPL) Lymphoplasmazytischem Lymphom ¹ Die Risikogradeinteilung für das IPSSWM ist folgendermaßen angegeben: niedrig/mittel/hoch Abkürzungen: B-R, Bendamustin/Rituximab; BR, Bortezomib/Rituximab; BDR, Bortezomib/Dexamethason/Rituximab; R-CHOP, Rituximab/Cyclophosphamid/Doxorubicin/Vincristin/Pred-nisolon; MW, Morbus Waldenström; IPSSWM, International Score System for Waldenstrom Macroglobulinemia; Hb, Hämoglobin; LDH, Laktatdehydrogenase; PS, Performance Status | | | |

Interessanterweise können sich auch bei gleichem Therapieansatz unterschiedliche ORR-Raten ergeben, was eine exakte Interpretation schwierig gestaltet. In der

bereits angesprochenen NHL1-Studie von Rummel et al. [2013] errechnete sich das Gesamtansprechen zu ca. 95% (mit ca. 20% CR) [Roller 2011]. Allerdings lag hier die Anzahl der mit B-R behandelten MW-Patienten (n=22) beträchtlich unter derjenigen der NHL7-Studie. Auch die Zyklenzahl variierte studienabhängig. Im Vergleich zur NHL7-Studie wurden in der NHL1-Studie nur 6 Zyklen B-R angewendet ohne zusätzliche 2 Zyklen Rituximab-Monotherapie.

Unter Konzentration auf Patienten mit refraktärem/rezidivierendem MW werden B-R-Ansprechraten von 80,2% bzw. 74,6% genannt, wobei sämtliche Patienten bereits einer Erstlinien-Therapie unterworfen waren [Tedeschi et al. 2015]. Die Studie unterscheidet sich somit wesentlich von der NHL7-Studie.

Insgesamt lässt sich ableiten, dass die ORR nicht ausschließlich vom Therapieregime abhängt, sondern zusätzliche Parameter wie Patientencharakteristika und Patientenanzahl als Einflussgrößen zu berücksichtigen sind. Gerade bei einem kleinen Patientenkollektiv können wenige Zufallsereignisse in einer (unerwünschten) distinkten prozentualen Veränderung resultieren.

Im Hinblick auf das Gesamtansprechen kann das Regime B-R als MW-Primärtherapie positiv bewertet werden. Ein Vergleich mit anderen Therapieansätzen ist aus den oben genannten Gründen nur eingeschränkt möglich. Einzufordern sind dementsprechend große Anschlussstudien, bei denen verschiedene Therapieansätze parallel evaluiert werden. Ebenso ist es notwendig, prospektive Vergleichsstudien mit Hinblick auf Langzeitfolgen (Progress, Zweitmalignome, Toxizitäten, Infektionen) anzusetzen, um die aufgestellten Schlussfolgerungen zu verifizieren.

4.2.1 Lymphknoten (LK)-Befall/Extranodalbefall und Therapieansprechen

Beide, die univariable als auch multivariable Analyse, ergab eine signifikante Korrelation zwischen den Einflussgrößen Extranodalbefall und LK-Befall mit $\alpha < 0,05$, $p = 0,0109$ bzw. $p = 0,0181$ (univariabel) und $\alpha < 0,10$, $p = 0,0505$ bzw. $p = 0,0786$ (multivariabel) und der Remission. Parallel hierzu ist gemäß der univariablen Analyse nach Treon et al. [2014] eine signifikante Assoziation zwischen Lymphadenopathie ($p = 0,037$), allerdings auch zwischen Knochenmarksbefall und Tumorprogress gegeben. Der Knochenmarkbefall wurde in der NHL7-Studie

nicht mit in die Analyse einbezogen, da nur das Vorhanden- oder Nicht-Vorhandensein und nicht die prozentuale Veränderung des Knochenmarkbefalls für die Remissionsauswertung relevant war.

Die ROC Kurve für die multiple Analyse ist dahingehend zu deuten, dass zwar eine Korrelation zwischen Remission und den oben genannten Faktoren besteht, diese jedoch bei mittelmäßigem Model nicht exakt voraussagen ist (AUC-Wert =0,731). Zur klinischen Vereinfachung wurde nur der LK-Befall bezüglich des positiven bzw. negativen Vorhersagewertes berücksichtigt: Bei einem optimalen Schwellenwert von 4 befallenen LK-Regionen, tritt bei einem Patienten mit ≤ 3 befallenen LK-Regionen mit einer Vorhersagekraft von 95% eine Remission auf. Die Patienten wären demnach auf eine Remission, nicht aber auf eine Progression (positiver Vorhersagewert: 23%) gut zu testen.

4.2.2 Risikograd und Therapieansprechen

Sowohl beim IPI (bezogen auf LPL/MW) als auch beim IPSSWM (definitions-gemäß nur für MW) war bei hohen Remissionsraten keine Abhängigkeit des Remissionstatus von den Risikograden erkennbar. Lediglich unter Hinzunahme der LPL-Patienten in das IPSSWM, von denen 5 zum niedrigen Risikograd, ein Patient zum mittleren Risikograd und 3 zum hohen Risikograd zu den Waldenström-Patienten addiert werden konnten, zeigte sich eine nicht signifikante Abnahme der Remissionsraten mit steigendem Risikograd. Zu erklären wäre dieser Befund, der lediglich im Sinne eines Trends zu deuten ist, durch eine größere anteilige Zunahme an Remissionen beim niedrigen Risikograd (4 PR, 1 PD), als beim hohen Risikograd (1 PR, 1 PD, 1 n.e.). Analog mit der hier durchgeführten statistischen Analyse konnte [Dimopoulos et al. 2013] keine signifikante Korrelation zwischen IPSSWM und Therapieansprechen nachweisen. Ob sich möglicherweise bei einem größeren Patientenkollektiv signifikante Abhängigkeiten ergäben, kann nach dem aktuellen Stand der Dinge nicht beantwortet werden.

4.2.3 Risikograd und Progression

Die Daten hierzu sind indifferent. Auf Basis der IPSSWM unter ausschließlicher Berücksichtigung der MW-Patienten stieg die Progressionsrate mit jedem Risiko-

grad (niedrig: 0%, mittel: 3%, hoch: 10,5%), unter zusätzlicher Berücksichtigung der LPL-Patienten nahm sie jedoch zwischen niedrigem (Grad I) und mittlerem Risikograd (Grad II) ab. Auf Grundlage des IPI wiederum verringerte sich die Progressionsrate zwischen Risikograd II und III/IV. Bei der Interpretation ist auf die geringe Anzahl an Progressionen hinzuweisen, die eine klinisch relevante Aussage zum Risikograd und Progressionswahrscheinlichkeit nicht zulassen.

4.3 Analyse der Vergleichsarme, allgemeine Bemerkungen

Von 110 Patienten, die in den Untersuchungszeitraum miteinbezogen wurden, wurden 83 Patienten (75,5%) randomisiert. Von dieser Gruppe wurden 44 Patienten (3 LPL, 41 MW) dem 1. Arm (Erhaltung) zugeordnet, 39 Patienten (5 LPL, 34 MW) dem 2. Arm (Nachbeobachtung).

Die Zeit bis zum lymphomspezifischen Therapiewechsel (TTNT) erfolgte durchschnittlich nach 5 Zyklen Rituximab (=10 Monate) vs. 2 Nachbeobachtungen (=4 Monate). Zum Zeitpunkt der Auswertung ergab sich jedoch zwischen den Vergleichsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich dem TTNT sowie den weiteren Parametern PFS, OS, EFS und Remissionsdauer. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 3,2 Jahren ab Randomisation und 3,7 Jahren ab Therapiebeginn der Induktion (für TTNT) wurde das mediane PFS, OS, EFS, und TTNT in beiden Armen allerdings nicht erreicht. Die mediane Remissionsdauer (basierend auf einer medianen Beobachtungszeit ab Abschluss-Staging von 3,4 Jahren) betrug 4,8 Jahre im Nachbeobachtungsarm. Im Erhaltungsarm mit Rituximab wurde diese noch nicht erreicht.

Auch in Bezug auf die Häufigkeit an aufgetretenen Progressionen und Todesfällen (aus jeglicher Ursache) war kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Behandlungs- und Nachbeobachtungsgruppe festzustellen.

4.3.1 Analyse der Vergleichsarme, Patientencharakteristika, IgG-Spiegel

Die Patientencharakteristika waren für die Randomisationsarme bis auf das initiale Aufweisen einer großen Tumormasse (und dem IgG-Spiegel) vergleichbar. Hier war, nach Aufteilung der Patientengruppen, die Tumormasse im Nachbeobachtungsarm signifikant gegenüber dem Behandlungsarm erhöht.

Dieser Umstand ist nicht unerheblich, da die Tumormasse mit einem Therapieansprechen korrelieren kann. Gemäß der Auswertung von Feugier [2015] zeigt eine Erhaltungstherapie mit Rituximab nach einer Rituximab-Monotherapie keinen klinischen Vorteil für die Behandlung des follikulären Lymphoms mit niedriger Tumorlast. Belegt wird die Aussage durch die Studien von Ardeshtna et al. [2014] und durch die RESORT Phase-III Studie [Kahl et al. 2014], demnach die Gabe von Rituximab „nach Bedarf“ („watchful waiting“) bei Patienten mit niedriger Tumorlast der permanenten Behandlung vorzuziehen ist. Bei Patienten mit hoher Tumorlast hingegen hat sich die Rituximab-Erhaltungstherapie als Mittel der Wahl bewährt [Hiddemann et al. 2016; Bai und Huang 2015]. Angesichts der unterschiedlichen Therapieansätze bei Patienten mit hoher versus niedriger Tumorlast ist zu hinterfragen, inwieweit dieser Umstand eine vergleichende Bewertung der Randomisationsarme möglicherweise statistisch verzerrt. Prinzipiell ist ein solcher „Bias“ nicht auszuschließen, erscheint aber auf Grund der geringen Fallzahl an betroffenen Patienten mit einer großen Tumormasse in der vorliegenden Studie als eher unwahrscheinlich.

Auch für die IgG-Werte ergaben sich für die beiden Studiengruppen signifikante Unterschiede. Es muss jedoch betont werden, dass diese Differenzen „rück-irkend“ errechnet wurden und sich auf den Ausgangswert der Initiierungsstudie beziehen. Mit anderen Worten, die später, nach dem Abschlussstaging, gebildeten Patientengruppen unterschieden sich bereits vorab in ihrem mittleren IgG-Spiegel, mit niedrigeren Medianwerten im (späteren) Erhaltungsarm, verglichen zur (späteren) Nachbeobachtungsgruppe. Hier lag der Spiegel unter dem Normwert. Ob der geringe Unterschied im Ausgangswert den Therapieerfolg zu beeinflussen vermag, ist allerdings fraglich. Unter Berücksichtigung der gleichen Ausgangssituation (gleicher IgG-Spiegel) nach Randomisation lässt sich jedoch schlussfolgern, dass offensichtlich kleine Gruppendifferenzen im IgG-Ausgangswert bereits während der Induktionstherapie mittels B-R egalisiert wurden. Da die unter B-R erzielten IgG-Werte sich im nachfolgenden Beobachtungszeitraum (ab Randomisation) in beiden Patientengruppen nicht klinisch relevant unterschieden, ist davon auszugehen, dass bereits unter dem B-R-Ansatz eine distinkte Stabilisierung des IgG-Spiegels erreicht wurde, die eine Fortführung der Therapie mit Rituximab alleine nicht notwendig erscheinen lässt. Zwar wurde unter Rituximab

eine signifikante Reduktion des IgG-Spiegels beobachtet, Aussagen über den vergleichenden Langzeiteinfluss von Rituximab versus Nachbeobachtung über die evaluierte Zeitperiode hinaus können jedoch nicht getroffen werden.

4.3.2 Analyse der Vergleichsarme, IgA-Spiegel

Analog zu den IgG-Verläufen wurden auch bezüglich IgA keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Patientengruppen gemessen. Beide Therapieansätze sind somit in engem Kontext mit diesem Messparameter als gleichwertig zu betrachten. Trotzdem sollte auf gewisse Schwankungen geachtet werden. Ab Randomisation zeigten die IgA-Medianwerte keinen signifikanten Unterschied zwischen den Vergleichsarmen. Während die Medianwerte für das IgA im Rahmen der Erhaltungstherapie nahezu konstant unter der unteren Normwertgrenze 0,7 g/l verlaufen, fällt der IgA-Median in den ersten 3 Monaten der Nachbeobachtung (um 16,7%) ab und steigt im weiteren Verlauf bis knapp unter dem Normwert (0,65 g/l) (s. Abbildung 16) an. Allerdings ist hier bei insgesamt geringen Anstiegen der medianen Absolutwerte und unter Berücksichtigung der höheren Medianwerte im 2. Arm, initial (Nachbeobachtung 0,92 vs. Erhaltung 0,74 g/l) und nach Induktion (Abschluss-Staging: 0,60 g/l vs. 0,48 g/l), nicht von einem relevantem Vorteil bezüglich der IgA-Veränderungen für die therapiefreie Nachbeobachtung auszugehen.

4.3.3 Analyse der Vergleichsarme, IgM-Spiegel

Unter den Immunglobulinen repräsentiert IgM einen bedeutenden therapeutischen Indikator. Ausschlaggebend für Prognostik und Diagnostik ist jedoch stets die Klinik, da zum Beispiel ein hohes Serum-IgM nicht zwangsläufig zum Hyperviskositätssyndrom führt. Die hier erhobenen Daten zum Verlauf der IgM-Mediane ab Randomisation zeigen Gruppen spezifische Unterschiede auf (trotz statistisch signifikantem Verlauf pro Arm). Sank der IgM-Median unter Rituximab-Erhaltungstherapie weiterhin stetig ab und reduzierte sich (nach 2 Jahren) um 72%, so stabilisierte sich der IgM-Wert während der Nachbeobachtung bei einer Reduktion um 27% (s. Abbildung 14).

Insgesamt ergaben sich zum Abschlusszeitpunkt (2 Jahre nach Randomisation) keine Differenzen im gemessenen IgM-Spiegel zwischen den Gruppen. Der Befund mag angesichts der differierenden Prozentabgaben widersprüchlich erscheinen, ist jedoch wie folgt zu interpretieren. Das dem Erhaltungsarm zugeteilte Kollektiv charakterisierte sich über einen höheren IgM-Ausgangswert, als das dem Nachbeobachtungsarm zugeteilte Kollektiv. Unter Rituximab ließ sich der (höhere) IgM-Wert im Behandlungsverlauf weiter supprimieren, während sich der bereits auf niedrigem Niveau vorliegende IgM-Wert der Nachbeobachtungsgruppe unter klinischem Gesichtspunkt nicht weiter reduzierte. Zudem war auch der zeitliche Verlauf der gemessenen IgM-Werte zwischen den beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich. Bezogen auf den Endpunkt sind somit beide Therapieansätze als gleichwertig zu betrachten. In der Tat wurde unter beiden Ansätzen der IgM Serum-Normwert nahezu erreicht. Die Frage, ob und inwieweit Rituximab im Langzeitverlauf eher den IgM-Spiegel zu stabilisieren vermag als unter therapiefreier Nachbeobachtung, muss offen bleiben.

Grundsätzlich bleibt anzumerken, dass sich in den unterschiedlich vorliegenden IgM-Ausgangswerten (ab Randomisation) ein Nachteil der Studie offenbart. Anzustreben wären zwei Gruppen mit identischem IgM-Ausgangswert. In der Nachbeobachtungsgruppe blieb dieser Wert mit Ausnahmen kleiner Schwankungen nahezu stabil, während unter Rituximab eine weitere Senkung erzielt werden konnte. Folgerichtig wurde in beiden Patientengruppen zum Auswertungszeitpunkt nach 2 Jahren prinzipiell der IgM-Normwert gemessen, so dass das Konzept der therapiefreien Nachbeobachtung nicht per se negativ zu werten ist. In die Analyse sind die unterschiedlichen Ausgangsbedingungen mit einzubeziehen. Sicherlich wird es notwendig sein, die Studie zukünftig über einen längeren Beobachtungszeitraum hinweg auszudehnen. Möglicherweise zeigten sich in diesem Falle distinkte Unterschiede in der Therapieeffektivität. Auch der in der Nachbeobachtungsgruppe dokumentierte moderat unregelmäßige IgM-Verlauf mit sogar zwischenzeitlichem (geringem) Anstieg über den Normwert sollte im Detail hinterfragt werden. Hier könnte in der Tat ein Hinweis auf ein mögliches Risiko für einen IgM-Anstieg mit Folge eines Hyperviskositätssyndromes vorliegen, vor allem dann, wenn von einem erhöhten oder noch nicht normierten IgM-Spiegel nach erfolgter Induktionstherapie ausgegangen wird.

Umgekehrt ist bislang nicht herausgearbeitet, ob unter Rituximab im Langzeitverlauf möglicherweise Resistenzmechanismen induziert werden, die dem Wirkeffekt dieser Substanz entgegenstehen. Zur Klärung bedarf es weiterer Studien.

4.3.4 Analyse der Vergleichsarme, infektiöse AEs

Infektionen wären theoretisch häufiger im Erhaltungsarm zu erwarten, da die unter Rituximab beobachtete Absenkung des IgG-Spiegels möglicherweise auf eine Korrelation zwischen IgG und Infektion hinweisen könnte [Stanley et al. 1984]. In der hier vorgestellten Studie ergaben sich zwar zwischen den Vergleichsarmen zum Zeitpunkt der Auswertung keine signifikanten Unterschiede sowohl bezüglich der infektiösen AEs (Grad 1+2) als auch der geringer häufig auftretenden SAEs (Erhaltungsarm: 8 Patienten versus Nachbeobachtungsarm: 2 Patienten). Die Addition dieser infektiösen Ereignisse ergab jedoch ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten der infektiösen S(AE)s im Erhaltungsarm als im Nachbeobachtungsarm ($p=0,0317$).

Die bis zur Abschlussuntersuchung (2 Jahre nach Randomisation) ermittelten IgG-Werte zwischen den Vergleichsgruppen differierten nicht signifikant. Dezentere Unterschiede zeigen sich im dynamischen Verlauf der Immunglobulin-Werte. Während die Medianwerte bis zum 9. Zyklus der Erhaltung (nach 1,5 Jahren) abfielen, stiegen die Werte in der Nachbeobachtungszeit an. Die Unterschiede erwiesen sich jedoch nicht als signifikant, so dass hier eher unspezifische Schwankungen anzunehmen sind. Tatsächlich war auch in diesem eingeschränkten Zeitraum (ab Randomisation bis 1,5 Jahre) keine höhere Infektionsrate im Erhaltungsarm nachzuweisen (27 versus 23, jeweils 6% der erreichten Zyklen bzw. Nachbeobachtungen, $p=0,8836$). Im Einklang mit den hier dargestellten Daten demonstrieren Hunter et al. [2010] keinen Zusammenhang zwischen Hypogammaglobulinämie und Infektionsrate.

Grundsätzlich kann gefolgert werden, dass durch die B-R-Induktionstherapie, unabhängig von der nachfolgenden Strategie (Rituximab versus Nachbeobachtung), der IgG- und IgA-Spiegel zufriedenstellend kontrolliert werden kann. Unabhängig davon bleibt anzumerken, dass im Rahmen der Erhaltungstherapie Leukozytopenien Grad 1 und 2 und Granulozytopenien Grad 3 und 4 als hämato-

logische Toxizitäten statistisch signifikant häufiger während der Erhaltung auftraten, sodass diese Ereignisse möglicherweise, bei signifikant unterschiedlich häufigen Infektionen in den Vergleichsarmen, dennoch auf ein höheres Risiko für infektiöse Komplikationen hindeuten. Analysen zum Aufkommen von Infektionsereignissen bedürfen daher weiterer Aufmerksamkeit.

4.3.5 Analyse der Vergleichsarme, Hämoglobin (Hb)

Unter den Laborparametern repräsentiert, neben dem IgM-Spiegel, das Hb eine bedeutende Messgröße für den Therapieerfolg. Leichte-mäßige Anämien waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich in den Vergleichsarmen nachzuweisen. Dagegen traten höhergradige Anämien statistisch signifikant häufiger im Erhaltungsarm als im Nachbeobachtungsarm auf (2% versus 0%). Eine Thrombozytopenie machte sich ausschließlich leicht-mäßig und ab Randomisation insgesamt nur bei 3 Patienten bemerkbar. Die dokumentierten Fälle sind kritisch zu betrachten, unabhängig von der sehr kleinen Fallzahl. Offensichtlich zeigt sich hier kein Vorteil der Erhaltungstherapie gegenüber der Nachbeobachtung.

4.3.6 Analyse der Vergleichsarme, nicht-infektiöse AEs

Während der Erhaltungstherapie traten statistisch signifikant mehr nicht-hämatologische, nicht-infektiöse AEs auf als während der Nachbeobachtung. Es ergab sich zwischen den Vergleichsarmen ein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der allergischen Reaktionen einschließlich Infusionsreaktionen. Allergische bzw. Infusionsreaktionen waren als therapiebedingte Effekte zwangsläufig im Erhaltungsarm, nicht jedoch in der therapiefreien Nachbeobachtung zu erwarten. Anzustreben ist hier im Sinne der Nutzen-Risiko-Abwägung eine Minimierung der Rituximab induzierten Nebenwirkungen. Als Diskussionsansatz für eine Therapieoptimierung wären Faktoren wie Rituximab-Dosierung oder Additiva, die unerwünschten Begleiteffekten entgegensteuern, in Betracht zu ziehen. Prinzipiell sind jedoch schwere Nebenwirkungen unter Rituximab seltene Ereignisse [Nair et al. 2016; Ureshino et al. 2016]. Yared et al. [2013] stufen die Substanz anhand ihrer Studie an Patienten mit follikulärem Lymphoma als sicher ein.

Unter diesem Aspekt erscheint es jedoch notwendig, auf (wenige) schwerwiegende Nebenwirkungen aufmerksam zu machen. Die Anzahl der SAEs war im Erhaltungsarm größer, ebenso die Anzahl der betroffenen Patienten (mit mindestens einem SAE). Die meisten SAEs während der Erhaltung bezogen sich auf Infektionen. Während im Erhaltungsarm drei Patienten infolge eines SAEs verstarben, trat im Nachbeobachtungsarm kein SAE mit Todesfolge auf.

Ardeschna et al. [2014] berichten in ihrer Studie an follikulären Lymphompatienten ebenso von einem gehäuften Auftreten an SAEs (Infektionen, allergische Reaktionen, Neutropenie), verglichen zur therapiefreien Kontrollgruppe („watchful waiting“). Ähnliche Ereignisse (Grad 3 und 4 Leukopenie und Neutropenie) unter Rituximab wurden auch von anderen Arbeitsgruppen aufgezeichnet [Matsumoto et al. 2015; Witzens-Harig et al. 2014]. Weitere Studien belegen ein signifikant gehäuftes Auftreten von Fieber gekoppelt mit Infektionen, verursacht durch Rituximab [Hegele et al. 2013]. Hier sind in der Tat die Behandlungsstrategien weiter zu optimieren, um einen sicheren Einsatz von Rituximab zu garantieren.

Ereignisse wie die Entwicklung eines Zweitmalignoms sowie ein lymphomspezifischer Therapiewechsel traten nicht signifikant häufiger im Erhaltungsarm auf, bei einer Gesamtsumme von jeweils 5 Patienten ab Randomisation. Im Einklang mit den eigenen Daten berichten Bachy et al. [2013] ebenfalls nicht von einem Rituximab induzierten gehäuften Auftreten sekundärer Tumore. Dennoch ist die Möglichkeit einer durch Rituximab getriggerten Tumorgenese nicht völlig auszuschließen. So verweisen einzelne Publikationen durchaus auf eine Assoziation zwischen Rituximab und Entwicklung sekundärer Karzinome, insbesondere auf die de novo Entwicklung von Hauttumoren (squamöses Zellkarzinom, Merkelzellkarzinom) [Aksoy et al. 2011]. Der fehlende Nachweis von Zweitmalignomen in der eigenen Studie kann somit auch in der Kürze der Beobachtungszeit begründet sein.

4.4 Abschließende Betrachtung/Fazit

In der vorliegenden Studie wurde erstmalig die Wirkeffizienz zweier Therapieregime, nämlich eine Erhaltungstherapie mit Rituximab versus einer therapiefreien Nachbeobachtung nach Induktionstherapie mit der Therapiekonstellation Rituximab+Bendamustin für LPL/MW-Patienten als Primärtherapie geprüft. Ein direkter Vergleich zu ähnlich angelegten Studienprotokollen ist nur sehr eingeschränkt möglich. Die eigenen Daten demonstrieren jedoch den positiven Stellenwert der Erhaltungstherapie. Gleichwohl ist auch die therapiefreie Nachbeobachtung im Hinblick auf Ansprechen und Nebenwirkungsprofil als Behandlungsoption in Betracht zu ziehen. Eine eindeutige Aussage zugunsten ausschließlich eines der beiden Therapiekonzepte lässt das Datenmaterial nicht zu. Dies ist darin zu begründen, dass beide Ansätze mit einer zufriedenstellenden Stabilisierung der Krankheit einhergingen. Rituximab hat sich insbesondere bei der Behandlung von follikulären NHL-Patienten mit hoher Tumorlast bewährt. Andererseits zeigen die hier an LPL/MW-Patienten ermittelten Daten signifikant erhöhte Nebenwirkungen unter Rituximab. Das beobachtete Toxizitätsprofil möge den Therapienutzen von Rituximab einschränken.

Ähnlich sind die Ergebnisse von Yutaka et al. [2015] zu interpretieren. In Studien an Patienten mit B-Zell- bzw. Mantelzell-Lymphom war der Nutzen einer Rituximab-Erhaltungstherapie durch das Auftreten einer CD4-Lymphopenie eingeschränkt. Im Hinblick darauf, dass sich die CD4-Zellzahl der betroffenen Patienten erst nach Absetzen von Rituximab wieder auf Normwerte einstellte, fordern die Autoren ein vorsichtiges Abwägen des Nutzen-Risikos ein.

Im Gegensatz zu der eigenen und der von Yutaka et al. getroffenen Schlussfolgerung favorisiert Treon et al. [2011] das Konzept der Rituximab-Erhaltungstherapie. Methodisch wurden Patienten mit einer Waldenström-Makroglobulinämie entweder in den Erhaltungsarm oder in den therapiefreien Nachbeobachtungsarm eingeschleust. Unabhängig von der Art der Initiierungstherapie (keine Vorthherapie, Rituximab-Monotherapie, Rituximab-Kombinationstherapie) resultierte die Erhaltungstherapie in einem signifikant verlängerten progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben, bei allerdings erhöhter Infektionsrate.

Für die Bewertung dieser Ergebnisse im Vergleich zur NHL7-Studie ist zu berücksichtigen, dass die Patientenzahl bei Treon et al. zwar größer war, die Auswertung jedoch retrospektiv erfolgte, bei nicht randomisierten Patienten. Zudem wurde ein möglicher Unterschied zwischen den verschiedenen Induktionstherapien mit nachfolgender Rituximab-Erhaltungstherapie in die Auswertung nicht mit einbezogen. Die Induktionstherapien beinhalteten vor allem Kombinationen von Rituximab mit Nukleosidanaloga, Bortezomib oder Cyclophosphamid, nicht jedoch eine Kombination aus B-R. Die Aussage von Treon et al. muss also differenziert betrachtet werden.

4.5 Ausblick

Ziel der Studie war es, die Effektivität zweier unterschiedlicher Therapieansätze (Erhaltungstherapie mit Rituximab versus therapiefreie Nachbeobachtung) nach Induktionstherapie mit B-R zu vergleichen. Die ermittelten Studiendaten erlauben keine eindeutige Stellungnahme zugunsten eines der beiden Konzepte. Beide Behandlungsmethoden führten zu einer lang anhaltenden Stabilisierung der Erkrankung. Aktuell liegen wenige Daten zur optimalen Therapie der Waldenström-Patienten vor, da neben der Seltenheit auch aufgrund der „relativen Benignität“ als indolente Erkrankung spärlich Patienten in Studien eingeschlossen werden. Da sich zudem zum Auswertungszeitpunkt noch kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben als primäres Untersuchungsziel zeigte, ist nicht zuletzt aus diesem Grund eine weitere Patientenrekrutierung mit Ausdehnung der Follow-Up Zeit einzufordern. Allerdings sollte kritisch angemerkt werden, dass auf dem diesjährigen ASCO (American Society of Clinical Oncology) -Kongress Daten zur Behandlung des Mantelzell-Lymphoms keinen Vorteil der Rituximab-Erhaltungstherapie gegenüber der therapiefreien Nachbeobachtung belegten. Das PFS unterschied sich nicht signifikant [Rummel et al. 2016]. Der Median im Gesamtüberleben war zwar zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht, die Autoren vermuteten aber auch diesbezüglich keinen Vorteil eines der beiden Regime [Arnheim 2016].

Unabhängig von der unterschiedlichen Tumorentität könnten sich auch bei MW-Patienten in Bezug auf das Gesamtüberleben beide Therapiekonzepte als gleichwertig erweisen. Sollte sich aber ein signifikant klinischer Vorteil für die

Erhaltungstherapie ergeben, bliebe weiterhin das Nutzen-Risiko-Verhältnis abzuwägen.

Angesichts der indifferenten Bewertung scheint es obligat, attraktive neue Therapieoptionen zu entwickeln. Eine aktuelle Empfehlung befürwortet derzeit variable Therapiekonzepte zur Behandlung des MW. Im Sinne einer individualisierten Therapie kann dies Rituximab-Kombinationen mit Chemotherapeutika aber auch mit Dexamethason-Cyclophosphamid beinhalten [Leblond et al. 2016]. Das Konzept der zielgerichteten Therapie mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus hat ebenfalls Einzug in die Behandlung des MW gefunden [Ghobrial et al. 2015].

Bei den hier evaluierten Patienten wurden bei Einschluss in die Studie der Genmutationsstatus nicht bestimmt. Angesichts des Repertoires an potenten Substanzen bzw. Substanzkombinationen macht es Sinn, patientenspezifische Genprofile zu erstellen, diese mit den Ansprechraten zu korrelieren, um daraus die jeweils optimale Therapiestrategie abzuleiten. Neuen Daten zufolge zeichnet sich der Bruton-Tyrosin-Kinase-Inhibitor Ibrutinib durch ein gutes Ansprechen bei refraktären MW-Patienten mit einer MYD88 L265P Genmutation aus [Castillo et al. 2016]. Nach wie vor werden jedoch toxische Nebeneffekte und Resistenzmechanismen Hindernisse bei der Etablierung innovativer Therapiekonzepte darstellen [Cao et al. 2014; Weidner et al. 2015].

Hilfreich für zukünftige Studien wird die Erprobung eines Score-Systems speziell für LPL sein, welches schon teilweise auf Risikofaktoren für das IPSSWM beruht. Prinzipiell bleibt anzustreben, in zukünftigen Studien zum LPL/MW getrennte Analysen dieser beiden Subentitäten, insbesondere hinsichtlich der Überlebensparameter PFS und OS, durchzuführen.

5 Zusammenfassung

Beim Morbus Waldenström (MW), syn. Makroglobulinämie Waldenström, handelt es sich um eine chronisch indolente B-Zell-lymphoproliferative Erkrankung, die nach den WHO-Kriterien dem lymphoplasmozytischen Lymphom (LPL) untergeordnet ist. Zwar sind zahlreiche Therapieansätze für die Behandlung des MW etabliert, jedoch existiert bislang keine evidenzbasierte Standardtherapie. Vielmehr wird die Strategie individuell, d.h. in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und vom klinischen Bild des jeweiligen Patienten festgelegt. Kürzlich publizierte Daten weisen darauf hin, dass unter Bendamustin-Rituximab (B-R)-Kombinationstherapie beeindruckende Ansprechraten erzielt werden können. Im Rahmen der hier vorliegenden Studie sollte evaluiert werden, ob eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie mit B-R den Langzeitverlauf von MW/LPL Patienten positiv zu beeinflussen vermag. Eingeschleust wurden insgesamt 110 zuvor unbehandelte Patienten, die nach einer initialen Therapie mit B-R (6 Zyklen B-R+2 Zyklen R als Induktionstherapie) anschließend entweder einer Rituximab-Erhaltungstherapie (Erhaltungsarm, n=44) oder einer therapiefreien Nachbeobachtung (Nachbeobachtungsarm, n=39) über einen Zeitraum von 2 Jahren unterzogen wurden. Vor, während (Restaging) und bei Abschluss der Induktionstherapie (Abschluss-Staging) wurden klinische und diagnostische Parameter ermittelt.

Ergebnisse in der Induktionsphase: Am Ende der Induktionstherapie befanden sich 93 Patienten (84,5%) in Remission, von diesen wurden 83 Patienten (89,2%) in die beiden Vergleichsarme randomisiert. Der mediane Hb-Wert erhöhte sich von 10,1 g/dl (initial) bis zum Restaging statistisch signifikant um 18,8% auf 12,0 g/dl, IgG- und IgA-Serumspiegel erniedrigten sich signifikant von 7,1 g/l auf 5,6 g/l (-21,6%) bzw. von 0,75 g/l auf 0,50 g/l (-33,3%). Das mediane IgM lag in der Erstuntersuchung bei 23,8 g/l und ist bis zum Restaging signifikant auf 8,6 g/l gesunken. Ein initialer IgM-Flare trat bei 9 Patienten (9,2%) auf. Nicht-hämatologische, nicht infektiöse AEs wurden 217 Mal registriert. Betroffen waren 67% Patienten. SAEs traten bei 39% auf. Von leicht bis mittelgradigen Infektionen (Grad1+2) mindestens einmal betroffen waren 42 Patienten (38,2%), als SAE gemeldet wurden weitere 15 (13,6%). Zu einer SAE-Meldung mit Todesfolge kam es während der Induktion bei 5 Patienten. Diese starben überwiegend an infektiösen Komplikationen.

Ergebnisse ab Randomisation: Die medianen IgG-Spiegel sanken in beiden Patientengruppen dezent, jedoch im Zeitverlauf nicht signifikant unterschiedlich ab (-9,4% Erhaltungsarm; -8,1% Nachbeobachtungsarm). Umgekehrt erhöhten sich die IgA-Werte moderat, jedoch nicht signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Patientengruppen (+4,2% Erhaltungsarm; +8,3% Nachbeobachtungsarm). Die medianen IgM-Startwerte betrugen 5,3 g/l im Erhaltungsarm, 3,3 g/l im Nachbeobachtungsarm. Im Vergleich zum jeweiligen Ausgangswert beider Patientengruppen errechnete sich 2 Jahre nach Randomisation eine statistisch signifikante Reduktion des IgM-Spiegels um 72% im Erhaltungsarm versus 27% im Nachbeobachtungsarm. Nicht-hämatologische, nicht infektiöse AEs traten im Erhaltungsarm signifikant häufiger auf als im Nachbeobachtungsarm. Ebenso wurden hämatotoxische Ereignisse (Leukozytopenie Grad 1 und 2; Granulozytopenie, Anämie, jeweils Grad 3 und 4) signifikant öfter im Erhaltungsarm dokumentiert. Bezüglich Infektionen (einschließlich als SAE) ergaben sich zwischen beiden Gruppen signifikante Differenzen (Erhaltung>Nachbeobachtung). Zweitmalignome wurden bei einem (Nachbeobachtungsarm) versus vier Patienten (Erhaltungsarm) aufgezeichnet. Die Differenzen zwischen den randomisierten Gruppen waren hier ebenfalls nicht signifikant.

Insgesamt lässt sich die aufgestellte Arbeitshypothese nicht bestätigen. Eine Rituximab-Erhaltungstherapie nach initialer Therapie mit B-R ist einer therapiefreien Nachbeobachtung nicht überlegen. Gegen eine Erhaltungstherapie sprechen die signifikant häufiger auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen, insbesondere die signifikant häufigeren Hämatotoxizitäten. Für Rituximab spricht, dass die mediane Remissionsdauer im Erhaltungsarm im Vergleich zur Nachbeobachtung noch nicht erreicht war. Für eine abschließende Bewertung der Behandlungskonzepte wäre es daher sinnvoll, ein (größeres) Patientenkollektiv über einen längeren Zeitraum hinweg vergleichend zu analysieren.

6 Summary

Waldenström macroglobulinemia (WM), is a chronic indolent B-cell-lymphoproliferative disorder, classified according to WHO-criteria as a lymphoplasmocytic lymphoma (LPL). Though numerous therapeutic approaches for treating WM are currently applied, no evidence based standard therapy has been established. Rather, treatment strategies are tailored to the individual, depending on general health status and clinical picture. Newly published reports indicate that administering the combination therapy bendamustin-rituximab (B-R) results in an impressive response rate. The present study was designed to evaluate whether maintenance therapy with rituximab (R) after initial treatment with B-R can positively influence the long-term course of WM/LPL patients. The study included 110 previously untreated patients, who after initial treatment with B-R (6 cycles B-R+2 cycles R as induction therapy) received either rituximab maintenance therapy (maintenance arm, n = 44) or no rituximab (control arm, n = 39) over a period of 2 years. Before, during (restaging) and after therapy conclusion, clinical and diagnostic parameters in the study arms were compared.

Results after induction phase: At the end of induction therapy 93 patients were in remission (84,5%). 83 of these (89.2%) were then randomly assigned to the two study arms. Median Hb significantly increased initially from 10.1 to 12.0 g/dl at restaging (+18.8%). IgG and IgA in serum significantly decreased from 7.1 to 5.6 g/l (-21.6%) and from 0.75 to 0.50 g/l (-33,3%), respectively. Median IgM decreased from 23.8 initially to 8.6 g/l at restaging, respectively. An initial IgM flare was observed in 9 patients (9.2%). Non-hematologic, non-infectious adverse effects were registered 217 times, affecting 67% of the patients. Serious adverse events occurred in 39%. 42 patients contracted infections (as CTC grades 1 or 2) at least once (38.2%), 15 more as serious (13,6%). Five patients suffered death under serious adverse events, mainly infectious complications.

Results after randomisation: Median IgG decreased slightly in both patient groups (-9.4% in the maintenance arm, -8.1% in the control arm). IgA values increased slightly in both patient groups (+4.2% in the maintenance arm, +8.3% in the control arm). The initial median IgM values were 5.3 g/l in the maintenance arm and 3.3 g/l in the control

arm. Compared to initial values, IgM at conclusive staging was significantly reduced, 72% in the maintenance arm and 27% in the control arm. Non-hematologic, non-infectious adverse effects were significantly more frequent in the maintenance arm than in the control arm. Likewise, hematologic conditions (leukocytopenia grades 1 or 2, granulocytopenia or anemia grades 3 und 4) were significantly more frequent in the maintenance arm. Significant difference in infection frequency (as SAE included) between maintenance and control groups was apparent (maintenance group > control group). Secondary malignancy was observed in one patient in the control group and in four patients in the maintenance group. This difference was not statistically significant.

The working hypothesis that rituximab maintenance therapy, after initial therapy with B-R, might be of benefit compared to therapy free follow-up could not be confirmed. Significantly more undesirable side effects occurred during the maintenance therapy. However, the median remission duration in the maintenance arm had not yet been reached, in contrast to the control arm, making it meaningful, before final assessment, to evaluate a larger patient collective over a longer period of time.

7 Tabellenverzeichnis

| | | |
|-------------|--|----|
| Tabelle 1: | Kurzgefasste WHO-Klassifikation der NHL..... | 2 |
| Tabelle 2: | Symptome beim LPL/MW..... | 5 |
| Tabelle 3: | Prognosefaktoren für den IPI..... | 8 |
| Tabelle 4: | Tabellarische Zusammenfassung mit weiteren möglichen Therapieformen bei symptomatischen MW-Patienten..... | 14 |
| Tabelle 5: | Zusammenfassung Zyklenanzahl/Dosisreduktion in der Induktion..... | 41 |
| Tabelle 6: | Zyklenanzahl/ Dosisreduktion in der Induktionstherapie der (später) randomisierten Patienten..... | 42 |
| Tabelle 7: | Patientencharakteristika mit Verteilung auf die Vergleichsarme..... | 43 |
| Tabelle 8: | Therapieansprechen nach Induktionstherapie (B-R)..... | 45 |
| Tabelle 9: | Ergebnisse der multivariablen Analyse..... | 46 |
| Tabelle 10: | Remissionsergebnisse bezogen auf den IPI..... | 48 |
| Tabelle 11: | Remissionsergebnisse bezogen auf den IPSSWM..... | 48 |
| Tabelle 12: | Remissionsergebnisse bezogen auf den IPSSWM (einschließlich LPL)..... | 49 |
| Tabelle 13: | Veränderungen des IgM, IgG, IgA während der Induktion separat für die beiden Randomisationsarme..... | 51 |
| Tabelle 14: | In der Induktionsphase registrierte nicht hämatologische, nicht infektiöse AEs..... | 56 |
| Tabelle 15: | Infektiöse AEs während der Induktion..... | 58 |
| Tabelle 16: | Hämatotoxizitäten während der Induktion..... | 59 |
| Tabelle 17: | Lymphomspezifische Folgetherapien..... | 61 |
| Tabelle 18: | Zusammenfassung der statistischen Analysen..... | 67 |
| Tabelle 19: | Nicht-hämatologische, nicht infektiöse AEs ab Randomisation..... | 71 |
| Tabelle 20: | Infektiöse AEs ab Randomisation..... | 73 |
| Tabelle 21: | Hämatotoxizitäten ab Randomisation..... | 74 |
| Tabelle 22: | Vergleich der Laborveränderungen CTC Grad ≤ 2 und > 2 zwischen den beiden Armen..... | 75 |
| Tabelle 23: | SAE-Meldungen mit Folge einer stationären Aufnahme im Nachbeobachtungsarm..... | 76 |
| Tabelle 24: | SAE- Meldungen mit Folge einer stationären Aufnahme im Erhaltungsarm..... | 76 |
| Tabelle 25: | Lymphomspezifische Folgetherapien ab Randomisation..... | 77 |
| Tabelle 26: | Vergleich der ORR und Patientencharakteristika der NHL7 zu denen der prospektiven Primärtherapien von Dimopoulos et al..... | 81 |
| Tabelle 27: | Vergleich der Patientencharakteristika zu denen Rituximab beinhaltender prospektiver Studien mit höheren ORR..... | 84 |

8 **Abbildungsverzeichnis**

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Therapieverlauf..... | 21 |
| Abbildung 2: Verteilung der Patienten auf die Vergleichsarme und Therapieabbrüche während der Induktion..... | 36 |
| Abbildung 3: ROC-Analyse basierend auf Extranodalbefall und LK-Befall..... | 46 |
| Abbildung 4: Zusammenfassung der wichtigen Laborveränderungen während der Induktionstherapie..... | 50 |
| Abbildung 5: Hb-Verlauf während der Induktion..... | 52 |
| Abbildung 6: IgM-Verläufe der Waldenström-Patienten während der Induktionstherapie..... | 53 |
| Abbildung 7: IgM-Einzelverläufe der Waldenström-Patienten während der Induktionstherapie..... | 54 |
| Abbildung 8: Patientenfluss ab Randomisation..... | 62 |
| Abbildung 9: Kaplan-Meier Analyse der PFS..... | 64 |
| Abbildung 10: Kaplan-Meier Analyse der OS..... | 65 |
| Abbildung 11: Kaplan-Meier Analyse der Remissionsdauer..... | 65 |
| Abbildung 12: Kaplan-Meier Analyse der EFS..... | 66 |
| Abbildung 13: Kaplan-Meier Analyse der TTNT..... | 67 |
| Abbildung 14: IgM-Verläufe der Waldenström-Patienten in den Vergleichsarmen..... | 68 |
| Abbildung 15: IgG-Verläufe in den Vergleichsarmen..... | 69 |
| Abbildung 16: IgA-Verläufe in den Vergleichsarmen..... | 70 |

9 Abkürzungsverzeichnis

| | |
|------------|---|
| ADCC | Antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität (engl. antibody dependent cellular cytotoxicity) |
| AE | unerwünschtes Ereignis (engl. adverse event) |
| AkdÄ | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft |
| ASCO | America Society of Clinical Oncology |
| AUC | area under the curve |
| B | Bendamustin |
| B-CLL | chronische lymphatische Leukämie vom B-Zelltyp |
| BDR | Bortezomib/Dexamethason/Rituximab |
| B-PLL | B-Zell-Prolymphozyten-Leukämie |
| B-R | Bendamustin/Rituximab |
| CA | Karzinom (engl. carcinoma) |
| CaRD | Carfilzomib/Rituximab/Dexamethasone |
| CDC | komplementabhängige Toxizität (engl. complement-dependent cytotoxicity) |
| CHOP | Doxorubicin/Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison |
| CI | Konfidenzintervall (engl. confidence interval) |
| CLL | Chronische lymphatische Leukämie |
| CMV | Cytomegalievirus |
| CR | komplette Remission (engl. complete remission) |
| CRP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| CTC | Common Toxicity Criteria |
| CVP | Cyclophosphamid/Vincristin/Prednison |
| DCR | Dexamethason/Cyclophosphamid/Rituximab |
| DHAP | Dexamethason/hochdosiertes Cytosin- Arabinosid/Cisplatin (engl. platinol) |
| DNA (=DNS) | Desoxyribonukleinsäure |
| ECOG | Eastern Cooperative Oncology Group |
| EFS | ereignisfreies Überleben (engl. event-free survival) |
| EMA | Europäische Arzneimittelagentur (engl. European Medicines Agency) |
| FCM | Fludarabin/Cyclophosphamid/Mitoxantron |
| FDA | Food and Drug Administration |
| G-CSF | Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor (engl. granulocyte-colony stimulating factor) |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| GOT | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase |
| GPT | Glutamat-Pyruvat-Transaminase |
| GT | Große Tumormasse |
| HR | hazard ratio |
| Hb | Hämoglobin |
| HEP | Hepatitis |
| HIV | Humanes Immundefizienz-Virus (engl. human immunodeficiency virus) |
| HL | Hodgkin Lymphom |
| HSV | Herpes-simplex-Virus |
| HT | Hydroxytryptamin |

| | |
|----------|--|
| HTLV | Humanes T-Zellleukämievirus |
| IARC | International Agency for Research on Cancer |
| IF | ”involved field” (-Radiotherapie) |
| ICE | Ifosfamid/Carboplatin/Etoposid |
| i.v. | intravenös |
| Ig | Immunglobulin |
| ILSG | Internationale Lymphomstudiengruppe (engl. International Lymphoma Study Group) |
| IPI | International Prognostic Index |
| IPSSWM | International Prognostic Scoring System for Waldenstrom Macroglobulinemia |
| ITT | intention-to-treat |
| IWG | International Working Group |
| IWWM | International Workshop on Waldenström Makroglobulinemia |
| J. | Jahre |
| JÜR | Jahresüberlebensrate |
| Koeff. | Regressionskoeffizient |
| LDH | Laktatdehydrogenase |
| LK | Lymphknoten |
| LPL | Lymphoplasmozytisches Lymphom |
| MALT | Mukosa-assoziiertes lymphatisches Gewebe (engl. mucosa-associated lymphoid-like tissue) |
| MGUS | Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz |
| MR | geringfügiges Ansprechen (engl. minor response) |
| mTOR | mechanistic target of rapamycin |
| MW | Morbus Waldenström |
| n.a. | nicht verfügbar (engl. not available) |
| n.e. | nicht evaluierbar (engl. not evaluable) |
| NHL | Non-Hodgkin-Lymphom |
| NHYA | New York Heart Association |
| NK | Natürliche Killerzellen |
| NK1 | Neurokinin-1 |
| OR | Odds ratio |
| ORR | Gesamtansprechrate (engl. overall response rate) |
| OS | Gesamt-Überleben (engl. overall survival) |
| PCR | Polymerasekettenreaktion (engl. polymerase chain reaction) |
| PD | Krankheitsprogression (engl. progressive disease) |
| PFS | progressionsfreies Überleben (engl. progression-free survival) |
| PR | partielle Remission (engl. partial remission) |
| PRIMA | Primary Rituximab and Maintenance |
| PS | Patientenstatus/wohlbefinden (engl. performance status) |
| p-Wert | Irrtumswahrscheinlichkeit (p=probability) |
| R.E.A.L. | Revised European American Lymphoma Classification |
| R | Rituximab |
| REM | Remissionsdauer |

| | |
|---------------------|--|
| ROC-Kurve..... | Grenzwertoptimierungskurve (engl. Receiver-Operating-Characteristic-Curve) |
| SAE..... | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (engl. serious adverse event) |
| SD..... | stabiler/unveränderter Krankheitszustand (engl. stable disease) |
| SEER (program)..... | Programm des National Cancer Institute (engl. surveillance, epidemiology and end results program) |
| StiL..... | Studiengruppe indolente Lymphome |
| T-CLL..... | Chronische lymphatische Leukämie vom T-Zelltyp |
| T-PLL..... | T-Prolymphozytenleukämie |
| TTNT..... | Zeit bis zur nächsten Therapie (engl. time to next treatment) |
| TU..... | Tumor |
| VGPR..... | sehr gute partielle Remission (engl. very good partial response) |
| VZV..... | Varizella-Zoster-Virus |
| WHO..... | Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization) |
| ZNS..... | zentrales Nervensystem |

10 Literaturverzeichnis

- Adams, J. (2003). The proteasome: structure, function, and role in the cell. *Cancer Treatment Reviews*, 29(Suppl 1): 3–9.
- Aksoy, S., Arslan, C., Harputluoglu, H., Dizdar, O., Altundag, K. (2011). Malignancies after rituximab treatment: Just coincidence or more? *Journal of the Balkan Union of Oncology*, 16(1): 112–115.
- Anagnostopoulos, I., Stein, H. (2000). Großzellige B-Zell-Lymphome: Varianten und Entitäten. *Pathologe*, 21(2): 178–189.
- Ardeschna, K.M., Qian, W., Smith, P., Braganca, N., Lowry, L., Patrick, P., Warden, J., Stevens, L., Pocock, C.F., Miall, F., Cunningham, D., Davies, J., Jack, A., Stephens, R., Walewski, J., Ferhanoglu, B., Bradstock, K., Linch, D.C. (2014). Rituximab versus a watch-and-wait approach in patients with advanced-stage, asymptomatic, non-bulky follicular lymphoma: An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology*, 15(4): 424–435.
- Armitage, J.O., Tobinai, K., Hoelzer, D., Rummel, M.J. (2004). Treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma with cladribine as single-agent therapy and in combination with mitoxantrone. *International journal of hematology*, 79(4): 311–321.
- Armitage, P. (1955). Tests for Linear Trends in Proportions and Frequencies. *Biometrics*, 11(3): 375–386.
- Arnheim, K. (2016). Erhaltungstherapie beim Mantelzelllymphom. *Info Onkologie*, 19(5): 54.
- Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ). (2009). MabThera (Rituximab)- Neue zugelassene Indikation. [online] <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/NA/Archiv-INN/2009003-MabThera.pdf> (zugegriffen am 02.11.2016)
- Bachy, E., Houot, R., Morschhauser, F., Sonet, A., Brice, P., Belhadj, K., Cartron, G., Audhuy, B., Fermé, C., Feugier, P., Sebban, C., Delwail, V., Maisonneuve, H., Le Gouill, S., Lefort, S., Brousse, N., Foussard, C., Salles, G. (2013). Long-term follow up of the FL2000 study comparing CHVP-interferon to CHVP-interferon plus rituximab in follicular lymphoma. *Haematologica*, 98(7): 1107–1114.
- Bai, B., Huang, H. (2015). Individualized management of follicular lymphoma. *Chinese Clinical Oncology*, 4(7): 1–14.
- Barth, J., Rummel, M.J. (2010). Antitumorale Therapie mit Bendamustin. N-Lost Derivat mit klinischen Besonderheiten. *Krankenhauspharmazie. Deutscher Apotheker Verlag -Stuttgart, Jg. 31, Heft 9*: 393–404.

- Begleiter, A., Mowat, M., Israels, L.G., Johnston, J.B. (1996). Chlorambucil in chronic lymphocytic leukemia: mechanism of action. *Leukemia & lymphoma*, 23(3-4): 187–201.
- Berard, C.W., Hutchison, R.E. (1997). The problem of classifying lymphomas: an orderly prescription for progress. *Annals of oncology*, 8(Suppl 2): 3–9.
- Beutler, E. (1992). Cladribine (2-chlorodeoxyadenosine). *The Lancet*, 340(8825): 952–956.
- Bittmann, F. (2015). Einführung in die Logistische Regression mit SPSS. vs. 1. [online] http://felix-bittmann.de/downloads/artikel/einfuehrung_logit_regression_mit_SPSS.pdf (zugegriffen am 27.05.2016).
- Brandt, L., Brandt, J., Olsson, H., Anderson, H., Möller, T. (1996). Blood transfusion as a risk factor for non-Hodgkin lymphoma. *British Journal of Cancer*, 73(9): 1148–1151.
- Buske, C., Hoster, E., Dreyling, M., Eimermacher, H., Wandt, H., Metzner, B., Fuchs, R., Bittenbring, J., Woermann, B., Hohloch, K., Hess, G., Ludwig, W.D., Schimke, J., Schmitz, S., Kneba, M., Reiser, M., Graeven, U., Klapper, W., Unterhalt, M., Hiddemann, W. (2009). The addition of rituximab to front-line therapy with CHOP (R-CHOP) results in a higher response rate and longer time to treatment failure in patients with lymphoplasmacytic lymphoma: results of a randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Leukemia*, 23(1): 153–61.
- Buske, C., Dreyling, M., Herold, M., Rummel, M.J. (2010). Morbus Waldenström-Leitlinien. [online] <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/morbus-waldenstroem/@@view/html/index.html> (zugegriffen am 20.10.2016).
- Cao, Y., Hunter, Z.R., Liu, X., Xu, L., Yang, G., Chen, J., Patterson, C.J., Tsakmaklis, N., Kanan, S., Rodig, S., Castillo, J.J., Treon, S.P. (2014). The WHIM-like CXCR4(S338X) somatic mutation activates AKT and ERK, and promotes resistance to ibrutinib and other agents used in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia. *Leukemia*, 29(1): 169–176.
- Carson, D.A., Wasson, D.B., Taetle, R., Yu, A. (1983). Specific toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood*, 62(4): 737–43.
- Castillo, J. J., Palomba, M. L., Advani, R., Treon, S. P. (2016). Ibrutinib in Waldenström macroglobulinemia: latest evidence and clinical experience. *Therapeutic Advances in Hematology*, 7(4): 179–186.
- Cheson, B.D., Pfistner, B., Juweid, M.E., Gascoyne, R.D., Specht, L., Horning, S.J., Coiffier, B., Fisher, R.I., Hagenbeek, A., Zucca, E., Rosen, S.T., Stroobants, S., Lister, T.A., Hoppe, R.T., Dreyling, M., Tobinai, K., Vose, J.M., Connors, J.M., Federico, M., Diehl, V. (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 25(5): 579–586.

- Cheson, B.D., Wendtner, C.M., Pieper, A., Dreyling, M., Friedberg, J., Hoelzer, D., Moreau, P., Gribben, J., Knop, S., Montillo, M., Rummel, M. (2010). Optimal use of bendamustine in chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, and multiple myeloma: treatment recommendations from an international consensus panel. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 10(1): 21–27.
- Cochran, W.G. (1954). Some Methods for Strengthening the Common χ^2 Tests. *Biometrics*, 10(4): 417–451.
- Coiffier, B. (2003). Immunotherapy: the new standard in aggressive non-Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Seminars in oncology*, 30(1 Suppl 2): 21–27.
- Coiffier, B., Thieblemont, C., Van Den Neste, E., Lepage, G., Plantier, I., Castaigne, S., Lefort, S., Marit, G., Macro, M., Sebban, C., Belhadj, K., Bordessoule, D., Fermé, C., Tilly, H. (2010). Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*, 116(12): 2040–5.
- Coupland, S., Hummel, M., Stein, H. (2000a). Lymphatisches System und Differenzierung von B- und T-Lymphozyten. *Der Pathologe*, 21(2): 106–112.
- Coupland, S.E., Dallenbach, F.E., Stein, H. (2000b). Kleinzellige B-Zell-Lymphome: Differentialdiagnostische Leitlinien. *Der Pathologe*, 21(2): 147–161.
- Cvetković, R.S., Perry, C.M. (2006). Rituximab: A review of its use in non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukaemia. *Drugs*, 66(6): 791–820.
- Datta, S.S., Mukherjee, S., Talukder, B., Bhattacharya, P. (2016). Immunoglobulin M 'Flare' Seen in a Case of Waldenström's Macroglobulinemia: Successfully Managed by Therapeutic Plasma Exchange. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*, 32(Suppl 1): 148–51.
- Dennie, T.W., Kolesar, J.M. (2009). Bendamustine for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and rituximab-refractory, indolent B-cell non-hodgkin lymphoma. *Clinical Therapeutics*, 31 (2): 2290–2311.
- Dimopoulos, M.A., Panayiotidis, P., Mouloupoulos, L.A., Sfikakis, P., Dalakas, M. (2000). Waldenström's macroglobulinemia: clinical features, complications, and management. *Journal of Clinical Oncology*, 18(1): 214–226.
- Dimopoulos, M.A., Zervas, C., Zomas, A., Hamilos, G., Gika, D., Efstathiou, E., Panayiotidis, P., Vervessou, E., Anagnostopoulos, N., Christakis, J. (2002). Extended rituximab therapy for previously untreated patients with Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma*, 3(3): 163–166.
- Dimopoulos, M.A., Kyle, R.A., Anagnostopoulos, A., Treon, S.P. (2005). Diagnosis and management of Waldenström's macroglobulinemia. *Journal of clinical oncology*, 23(7): 1564–1577.

- Dimopoulos, M.A., Anagnostopoulos, A., Kyrtsionis, M.C., Zervas, K., Tsatalas, C., Kokkinis, G., Repoussis, P., Symeonidis, A., Delimpasi, S., Katodritou, E., Vervessou, E., Michali, E., Pouli, A., Gika, D., Vassou, A., Terpos, E., Anagnostopoulos, N., Economopoulos, T., Pangalis, G. (2007). Primary treatment of Waldenström macroglobulinemia with dexamethasone, rituximab, and cyclophosphamide. *Journal of Clinical Oncology*, 25(22): 3344–3349.
- Dimopoulos, M.A., Kastritis, E., Roussou, M., Eleutherakis-Papaiakovou, E., Migkou, M., Gavriatopoulou, M., Tassidou, A., Terpos, E. (2009). Rituximab-based treatments in Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma and Myeloma*, 9(1): 59–61.
- Dimopoulos, M.A., García-Sanz, R., Gavriatopoulou, M., Morel, P., Kyrtsionis, M.C., Michalis, E., Kartasis, Z., Leleu, X., Palladini, G., Tedeschi, A., Gika, D., Merlini, G., Kastritis, E., Sonneveld, P. (2013). Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia (WM) with weekly bortezomib, low-dose dexamethasone, and rituximab (BDR): Long-term results of a phase 2 study of the European Myeloma Network (EMN). *Blood*, 122(19): 3276–3282.
- Dimopoulos, M.A., Kastritis, E., Owen, R.G., Kyle, R.A., Landgren, O., Morra, E., Leleu, X., García-Sanz, R., Munshi, N., Anderson, K.C., Terpos, E., Ghobrial, I.M., Morel, P., Maloney, D., Rummel, M., Leblond, V., Advani, R.H., Gertz, M.A., Kyriakou, C., Thomas, S.K., Barlogie, B., Gregory, S.A., Kimby, E., Merlini, G., Treon, S.P. (2014). Treatment recommendations for patients with Waldenström's Macroglobulinemia (WM) and related disorders: consensus from the Seventh International Workshop on WM. *Blood*, 124(9): 1404-1411.
- Elefante, A., Czuczman, M.S. (2010). Bendamustine for the treatment of indolent non-Hodgkin's lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(9): 713–723.
- European Medicines Agency (EMA) (1995). ICH Topic E 2A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. ICH Harmonised Tripartite Guideline. [online] http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002749.pdf (zugegriffen am 08.10.2016)
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., Parkin, D.M., Forman, D., Bray, F. (2013). GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer [online] http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (zugegriffen am 25.11.2016)
- Feugier, P. (2015). A review of rituximab, the first anti-CD20 monoclonal antibody used in the treatment of B non-Hodgkin's lymphomas. *Future Oncology*, 11(9): 1327–1342.
- Forstpointner, R., Unterhalt, M., Dreyling, M., Böck, H.P., Repp, R., Wandt, H., Pott, C., Seymour, J.F., Metzner, B., Hänel, A., Lehmann, T., Hartmann, F., Einsele, H.,

- Hiddemann, W. (2006). Maintenance therapy with rituximab leads to a significant prolongation of response duration after salvage therapy with a combination of rituximab, fludarabine, cyclophosphamide, and mitoxantrone (R-FCM) in patients with recurring and refractory follicular and mantle cell lymphomas: Results of a prospective randomized study of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood*, 108(13): 4003–8.
- Friedberg, J.W., Cohen, P., Chen, L., Robinson, K.S., Forero-Torres, A., La Casce, A.S., Fayad, L.E., Bessudo, A., Camacho, E.S., Williams, M.E., van der Jagt, R.H., Oliver, J.W., Cheson, B.D. (2008). Bendamustine in patients with rituximab-refractory indolent and transformed non-Hodgkin's lymphoma: Results from a phase II multicenter, single-agent study. *Journal of Clinical Oncology*, 26(2): 204–210.
- Fritschi, L., Benke, G., Hughes, A.M., Krickler, A., Turner, J., Vajdic, C.M., Grulich, A., Milliken, S., Kaldor, J., Armstrong, B.K. (2005). Occupational exposure to pesticides and risk of non-Hodgkin's lymphoma. *American Journal of Epidemiology*, 162(9): 849–857.
- Gertz, M.A. (2005). Waldenström macroglobulinemia: A review of therapy. *American Journal of Hematology*, 79(2): 147–157.
- Gertz, M.A. (2012). Waldenström macroglobulinemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *American journal of hematology*, 87(5): 503–510.
- Gertz, M.A., Kyle, R.A., Noel, P. (1993). Primary systemic amyloidosis: A rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Journal of Clinical Oncology*, 11(5): 914–920.
- Ghielmini, M., Schmitz, S.F., Cogliatti, S.B., Pichert, G., Hummerjohann, J., Waltzer, U., Fey, M.F., Betticher, D.C., Martinelli, G., Peccatori, F., Hess, U., Zucca, E., Stupp, R., Kovacsovics, T., Helg, C., Lohri, A., Bargetzi, M., Vorobiof, D., Cerny, T. (2004). Prolonged treatment with rituximab in patients with follicular lymphoma significantly increases event-free survival and response duration compared with the standard weekly $\times 4$ schedule. *Blood*, 103(12): 4416–4423.
- Ghobrial, I.M., Fonseca, R., Greipp, P.R., Blood, E., Rue, M., Vesole, D.H., Gertz, M.A. (2004). Initial immunoglobulin M 'flare' after rituximab therapy in patients diagnosed with Waldenstrom macroglobulinemia: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Cancer*, 101(11):2593-25938.
- Ghobrial, I.M., Xie, W., Padmanabhan, S., Badros, A., Rourke, M., Leduc, R., Chuma, S., Kunsman, J., Warren, D., Poon, T., Harris, B., Sam, A., Anderson, K.C., Richardson, P.G., Treon, S.P., Weller, E., Matous, J. (2010). Phase II trial of weekly bortezomib in combination with rituximab in untreated patients with Waldenström Macroglobulinemia. *American Journal of Hematology*, 85(9): 670–674.
- Ghobrial, I.M., Redd, R., Armand, P., Banwait, R., Boswell, E., Chuma, S., Huynh, D., Sacco, A., Roccaro, A.M., Perilla-Glen, A., Noonan, K., MacNabb, M., Leblebjian,

- H., Warren, D., Henrick, P., Castillo, J.J., Richardson, P.G., Matous, J., Weller, E., Treon, S.P. (2015). Phase I/II trial of everolimus in combination with bortezomib and rituximab (RVR) in relapsed/refractory Waldenstrom Macroglobulinemia. *Leukemia*, 29(12): 2338-2346
- Grillo-López, A.J. (2000). Rituximab: an insider's historical perspective. *Seminars in oncology*, 27(6 Suppl 12): 9–16.
- Hainsworth, J.D., Burris, H.A. 3rd, Morrissey, L.H., Litchy, S., Scullin, D.C. Jr, Bearden, J.D. 3rd, Richards, P., Greco, F.A. (2000). Rituximab monoclonal antibody as initial systemic therapy for patients with low-grade non-Hodgkin lymphoma. *Blood*, 95(10): 3052–3056.
- Hainsworth, J.D., Litchy, S., Burris, H.A. 3rd, Scullin, D.C. Jr, Corso, S.W., Yardley, D.A., Morrissey, L., Greco, F.A. (2002). Rituximab as first-line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology*, 20(20): 4261–4267.
- Harris, N.L. (1997). Principles of the revised European-American Lymphoma Classification (from the International Lymphoma Study Group). *Annals of oncology*, 8(Suppl 2): 11–16.
- Harris, N.L., Jaffe, E.S., Diebold, J., Flandrin, G., Muller-Hermelink, H.K., Vardiman, J., Lister, T.A., Bloomfield, C.D. (1999). The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. *Annals of Oncology*, 10(12): 1419–1432.
- Hegele, V., Stoll, P., Wüst, D., Ehrenbrink, G., Grazziotin, L.R., Caregnato, J.P., Lindenmeyer, L.P. (2013). Pharmaceutical follow-up for patients on rituximab therapy for non-Hodgkin lymphoma: What is the evidence? *International Journal of Clinical Pharmacy*, 35(4): 513–519.
- Hensel, M., Dreger, P., Ho, A.Y. (2007). Monoclonal: IGM Gammopathy – Differential Diagnosis, Clinical Presentation and Therapy. *Deutsches Ärzteblatt*, 104(26): A1907–1913.
- Hiddemann, W., Hoster, E., Schmidt, C., Dreyling, M., Unterhalt, M. (2016). Aktuelle Therapiestrategien beim follikulären Lymphom. *Der Internist*, 57(3): 222–229.
- Humphrey, J.S., Conley, C.L. (1995). Durable complete remission of macroglobulinemia after splenectomy: A report of two cases and review of the literature. *American Journal of Hematology*, 48(4): 262–266.
- Hunter, Z. R., Manning, R. J., Hanzis, C., Ciccarelli, B. T., Ioakimidis, L., Patterson, C. J., Lewicki, M.C., Tseng, H., Gong, P., Liu, X., Zhou, Y., Yang, G., Sun, J., Xu, L., Sheehy, P., Morra, M., Treon, S. P. (2010). IgA and IgG hypogammaglobulinemia in Waldenström's macroglobulinemia. *Haematologica*, 95(3): 470–475.

- Ioakimidis, L., Patterson, C.J., Hunter, Z.R., Soumerai, J.D., Manning, R.J., Turnbull, B., Sheehy, P., Treon, S.P. (2009). Comparative outcomes following CP-R, CVP-R, and CHOP-R in Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical lymphoma & myeloma*, 9(1): 62–66.
- Jazirehi, A.R. & Bonavida, B. (2005). Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene*, 24(13): 2121–2143.
- Kahl, B.S., Bartlett, N.L., Leonard, J.P., Chen, L., Ganjoo, K., Williams, M.E., Czuczman, M.S., Robinson, K.S., Joyce, R., van der Jagt, R.H., Cheson, B.D. (2010). Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: Results from a multicenter study. *Cancer*, 116(1): 106–114.
- Kahl, B.S., Hong, F., Williams, M.E., Gascoyne, R.D., Wagner, L.I., Krauss, J.C., Habermann, T.M., Swinnen, L.J., Schuster, S.J., Peterson, C.G., Sborov, M.D., Martin, S.E., Weiss, M., Ehmann, W.C., Horning, S.J. (2014). Rituximab extended schedule or re-treatment trial for low-tumor burden follicular lymphoma: eastern cooperative oncology group protocol e4402. *Journal of Clinical Oncology*, 32(28): 3096–3102.
- Kaplan, E.L., Meier, P. (1958). Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53(282): 457–481.
- Kimby, E., Treon, S.P., Anagnostopoulos, A., Dimopoulos, M., Garcia-Sanz, R., Gertz, M.A., Johnson, S., LeBlond, V., Ferman, J.P., Maloney, D.G., Merlini, G., Morel, P., Morra, E., Nichols, G., Ocio, E.M., Owen, R., Stone, M., Bladé, J. (2006). Update on recommendations for assessing response from the Third International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Clinical lymphoma & myeloma*, 6(5): 380–383.
- Kyle, R.A., Greipp, P.R., Gertz, M.A., Witzig, T.E., Lust, J.A., Lacy, M.Q., Therneau, T.M. (2000). Waldenström's macroglobulinaemia: A prospective study comparing daily intermittent oral chlorambucil. *British Journal of Haematology*, 108(4): 737–742.
- Kyle, R.A., Therneau, T.M., Rajkumar, S.V., Offord, J.R., Larson, D.R., Plevak, M.F., Melton, L.J. 3rd. (2002). *New England Journal of Medicine*, 346(8): 564-9. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance.
- Kyle, R.A., Child, J.A., Anderson, K., Barlogie, B., Bataille, R., Bensinger, W., Bladé, J., Boccadoro, M., Dalton, W., Dimopoulos, M., Djulbegovic, B., Drayson, M., Durie, B., Facon, T., Fonseca, R., Gahrton, G., Greipp, P., Harousseau, J.L., Harrington, D., Hussein, M. (2003a). Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: A report of the International Myeloma Working Group. *British Journal of Haematology*, 121(5): 749–757.

- Kyle, R.A., Treon, S.P., Alexanian, R., Barlogie, B., Björkholm, M., Dhodapkar, M., Lister, T.A., Merlini, G., Morel, P., Stone, M., Branagan, A.R., Leblond, V. (2003b). Prognostic markers and criteria to initiate therapy in Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*, 30(2): 116–120.
- Kyle, R.A., Benson, J., Larson, D., Therneau, T., Dispenzieri, A., Melton, L.J., Rajkumar, S.V. (2009). IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance and smoldering Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical lymphoma & myeloma*, 9(1): 17–18.
- Leblond, V., Ben-Othman, T., Deconinck, E., Taksin, A.L., Harousseau, J.L., Delgado, M.A., Delmer, A., Maloisel, F., Mariette, X., Morel, P., Clauvel, J.P., Duboisset, P., Entezam, S., Hermine, O., Merlet, M., Yakoub-Agha, I., Guibon, O., Caspard, H., Fort, N. (1998). Activity of fludarabine in previously treated Waldenstrom's macroglobulinemia: A report of 71 cases. *Journal of Clinical Oncology*, 16(6): 2060–2064.
- Leblond, V., Kastiris, E., Advani, R., Ansell, S.M., Buske, C., Castillo, J.J., García-Sanz, R., Gertz, M., Kimby, E., Kyriakou, C., Merlini, G., Minnema, M.C., Morel, P., Morra, E., Rummel, M., Wechalekar, A., Patterson, C.J., Treon, S.P., Dimopoulos, M.A. (2016). Treatment recommendations for Waldenström macroglobulinemia from the Eighth International Workshop on WM. *Blood*, 128(10): 1321-1328.
- Leleu, X., Tamburini, J., Roccaro, A., Morel, P., Soumerai, J., Lévy, V., Wemeau, M., Balkaran, S., Poulain, S., Hunter, Z.R., Ghobrial, I.M., Treon, S.P., Leblond, V. (2009). Balancing risk versus benefit in the treatment of Waldenström's Macroglobulinemia patients with nucleoside analogue-based therapy. *Clinical lymphoma & myeloma*, 9(1): 71–73.
- Leoni, L.M., Bailey, B., Reifert, J., Bendall, H.H., Zeller, R.W., Corbeil, J., Elliott, G., Niemeyer, C.C. (2008). Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clinical Cancer Research*, 14(1): 309–317.
- Lozeron, P., Adams, D. (2007). Monoclonal Gammopathy and Neuropathy. *Current Opinion in Neurology*, 20(5): 536–541.
- Mann, H., Whitney, D. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *Annals of mathematical Statistics*, 18(1): 50–60.
- Matsumoto, K., Takayama, N., Aisa, Y., Ueno, H., Hagihara, M., Watanabe, K., Nakaya, A., Chen, K., Shimizu, T., Tsukada, Y., Yamada, Y., Nakazato, T., Ishida, A., Miyakawa, Y., Yokoyama, K., Nakajima, H., Masuda, Y., Yano, T., Okamoto, S. (2015). A phase II study of bendamustine plus rituximab in Japanese patients with relapsed or refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma and mantle cell

- lymphoma previously treated with rituximab: BRB study. *International Journal of Hematology*, 101(6): 554–62.
- Miller, T.P., Dahlberg, S., Cassady, J.R., Adelstein, D.J., Spier, C.M., Grogan, T.M., LeBlanc, M., Carlin, S., Chase, E., Fisher, R.I. (1998). Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *New England Journal of Medicine*, 339(1): 21–26.
- McMaster, M.L. (2003). Familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*, 30(2): 146–52.
- Montillo, M., Ricci, F., Tedeschi, A. (2006). Role of fludarabine in hematological malignancies. *Expert Review of Anticancer Therapy*, 6(9): 1141–1161.
- Morel, P., Duhamel, A., Gobbi, P., Dimopoulos, M.A., Dhodapkar, M.V., McCoy, J., Crowley, J., Ocio, E.M., Garcia-Sanz, R., Treon, S.P., Leblond, V., Kyle, R.A., Barlogie, B., Merlini, G. (2009). International prognostic scoring system for Waldenström macroglobulinemia. *Blood*, 113(18): 4163–4170.
- Mullen, E.C., Wang, M. (2007). Recognizing hyperviscosity syndrome in patients with Waldenstrom macroglobulinemia. *Clinical journal of oncology nursing*, 11(1): 87–95.
- Munshi, N.C., Barlogie, B. (2003). Role for high-dose therapy with autologous hematopoietic stem cell support in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*, 30(2): 282–285.
- Naderi, N., Yang, D.T. (2013). Lymphoplasmacytic lymphoma and Waldenström macroglobulinemia. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*, 137(4): 580–585.
- Nair, R., Gheith, S., Lamparella, N. (2016). Rituximab-induced splenic rupture and cytokine release. *American Journal of Case Reports*, 17: 165–169.
- National Cancer Institute (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.0. [online]
http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm
 (zugegriffen am 08.10.2016)
- Naujokat, C., Hoffmann, S. (2002). Role and function of the 26S proteasome in proliferation and apoptosis. *Laboratory Investigation*, 82(8): 965–980.
- Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5(6): 649–655.
- Owen, R.G., Treon, S.P., Al-Katib, A., Fonseca, R., Greipp, P.R., McMaster, M.L., Morra, E., Pangalis, G.A., San Miguel, J.F., Branagan, A.R., Dimopoulos, M.A. (2003). Clinicopathological definition of Waldenstrom's macroglobulinemia:

Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenström's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*, 30(2): 110–115.

Owen, R.G., Kyle, R.A., Stone, M.J., Rawstron, A.C., Leblond, V., Merlini, G., Garcia-Sanz, R., Ocio, E.M., Morra, E., Morel, P., Anderson, K.C., Patterson, C.J., Munshi, N.C., Tedeschi, A., Joshua, D.E., Kastritis, E., Terpos, E., Ghobrial, I.M., Leleu, X., Gertz, M.A., Ansell, S.M., Morice, W.G., Kimby, E., Treon, S.P. (2013). Response assessment in Waldenström macroglobulinaemia: Update from the VIth International Workshop. *British Journal of Haematology*, 160(2): 171–176.

Ozegowski, W., Krebs, D. (1971). IMET 3393 g-[1-Methyl-5-bis-(b-chloräthyl)-aminobenzimidazolyl-(2)]buttersäurehydrochlorid, ein neues Zytostatikum aus der Reihe der Benzimidazol-Loste. *Zentralblatt für die Pharmazie, Pharmakotherapie und Laboratoriumsdiagnostik*, 110: 1013-1019.

Reff, M.E., Carner, K., Chambers, K.S., Chinn, P.C., Leonard, J.E., Raab, R., Newman, R.A., Hanna, N., Anderson, D.R. (1994). Depletion of B Cells In Vivo by a Chimeric Mouse Human Monoclonal Antibody to CD20. *Blood*, 83(2): 435–445.

Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. e. V. (GEKID). (2015). Krebs in Deutschland 2011/2012. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Aufl.10, Berlin.

Roche Pharma AG. (2015). MabThera[®]. Fachinformation des Arzneimittel-Kompendium der Schweiz. [online] <https://compendium.ch/mpro/mnr/7715/html/de> (zugegriffen am 30.11.2016).

Roller, F. (2011). Bendamustin plus Rituximab versus CHOP plus Rituximab : Prospektiv randomisierte multizentrische Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter niedrigmaligner Non-Hodgkin-Lymphome und Mantelzell Lymphome. *Promotionsarbeit, Justus-Liebig Universität Gießen*.

Rummel, M.J., Niederle, N., Maschmeyer, G., Banat, G.A., von Grünhagen, U., Losem, C., Kofahl-Krause, D., Heil, G., Welslau, M., Balser, C., Kaiser, U., Weidmann, E., Dürk, H., Ballo, H., Stauch, M., Roller, F., Barth, J., Hoelzer, D., Hinke, A., Brugger, W. (2013). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: An open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*, 381(9873): 1203–1210.

Rummel, M.J., Knauf, W., Goerner, M., Soeling, U., Lange, E., Hertenstein, B., Eggert, J., Schliesser, G.C., Weide, R., Blumenstengel, K., Detlefsen, N., Hinke, A., Kauff, F., Barth, J. (2016). Two years rituximab maintenance vs. observation after first-line treatment with bendamustine plus rituximab (B-R) in patients with mantle cell lymphoma: First results of a prospective, randomized, multicenter phase II study (a subgroup study of the StiL NHL7-2008 MAINTAIN trial). 2016 ASCO Annual Meeting. *Journal of Clinical Oncology* 34 (Abstract 7).

- Salles, G., Seymour, J.F., Offner, F., López-Guillermo, A., Belada, D., Xerri, L., Feugier, P., Bouabdallah, R., Catalano, J.V., Brice, P., Caballero, D., Haioun, C., Pedersen, L.M., Delmer, A., Simpson, D., Leppa, S., Soubeyran, P., Hagenbeek, A., Casasnovas, O., Intragumtornchai, T., Fermé, C., da Silva, M.G., Sebban, C., Lister, A., Estell, J.A., Milone, G., Sonet, A., Mendila, M., Coiffier, B., Tilly, H. (2011). Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): A phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*, 377(9759): 42–51.
- Shan, D., Ledbetter, J.A., Press, O.W. (1998). Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD20 with monoclonal antibodies. *Blood*, 91(5): 1644–1652.
- Shankland, K.R., Armitage, J.O., Hancock, B.W. (2012). Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet*, 380(9844): 848–57.
- Shipp, M.A., Harrington, D.P., Anderson, J.R., Armitage, J.O., Bonadonna, G., Brittinger, G., Cabanillas, F., Canellos, G.P., Coiffier, B., Connors, J.M., Cowan, R.A., Crowther, D., Dahlberg, S., Engelhard, M., Fisher, R.I., Gisselbrecht, C., Horning, S.J., Lepage, E., Lister, T.A., Meerwaldt, J.H., Montserrat, E., Nissen, N.I., Oken, M.M., Peterson, B.A., Tondini, C., Velasquez, W.A., Yeap, B.Y. (1993). A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *New England Journal of Medicine*, 329(14): 987–994.
- Skarin, A.T. (1996). Atlas of Diagnostic Oncology 2nd ed., Mosby.
- Smith, M.R. (2003). Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene*, 22(47):7359-68.
- Souchet-Compain, L., Nguyen, S., Choquet, S., Leblond, V. (2013). Primary therapy of waldenström macroglobulinemia with nucleoside analogue-based therapy. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 13(2): 227–230.
- Stanley, P.J., Corbo, G., Cole, P.J. (1984). Serum IgG subclasses in chronic and recurrent respiratory infections. *Clinical and experimental immunology*, 58(3): 703–708.
- Stone, M.J. (2009). Waldenström's macroglobulinemia: hyperviscosity syndrome and cryoglobulinemia. *Clinical lymphoma & myeloma*, 9(1): 97–99.
- Stone, M.J., Bogen, S.A. (2013). Role of plasmapheresis in Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*, 13(2): 238-40
- Student. (1908). The Probable Error of a Mean. *Biometrika*, 6(1): 1–25.
- Studiengruppe indolente Lymphome (StiL). (2009). StiL NHL-7 2008: Prospektiv randomisierte Studie zur Therapieoptimierung (Primärtherapie) fortgeschrittener progredienter follikulärer sowie anderer niedrigmaligner und Mantelzell Lymphome. Studienleiter: Rummel, M., Studienkoordinator: Barth, J., Protokollversion 1.2., Justus-Liebig-Universität Gießen.

- Swerdlow, S.H., Campo, E., Pileri, S.A., Harris, N.L., Stein, H., Siebert, R., Advani, R., Ghielmini, M., Salles, G.A., Zelenetz, A.D., Jaffe, E.S. (2016). The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*, 127(20): 2375–2390.
- Swerdlow, S.H., Campo, E., Harris, N.L., Jaffe, E.S., Pileri, S.A., Stein, H., Thiele, J., Vardiman, J.W. (2008). WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed., Lyon, France: IARC Press: World Health Organization Classification of Tumours
- Tamburini, J., Lévy, V., Chaletteix, C., Femand, J.P., Delmer, A., Stalniewicz, L., Morel, P., Dreyfus, F., Grange, M.J., Christian, B., Choquet, S., Leblond, V. (2005). Fludarabine plus cyclophosphamide in Waldenström's macroglobulinemia: results in 49 patients. *Leukemia*, 19(10): 1831–1834.
- Tedeschi, A., Ricci, F., Goldaniga, M.C., Benevolo, G., Varettoni, M., Motta, M., Pioltelli, P., Gini, G., Barate, C., Luraschi, A., Vismara, E., Frustaci, A.M., Nichelatti, M., Vitolo, U., Baldini, L., Morra, E. (2013). Fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in salvage therapy of Waldenström's macroglobulinemia. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 13(2): 231–234.
- Tedeschi, A., Picardi, P., Ferrero, S., Benevolo, G., Margiotta Casaluci G., Varettoni, M., Barate, C., Motta, M., Gini, G., Goldaniga, M.C., Visco, C., Zaja, F., Belsito Petrizi V., Ravelli, E., Gentile, M., Urbano, M.A., Franceschetti, S., Ghione, P., Orsucci, L., Frustaci, A.M., Gaidano, G., Vitolo, U., Morra, E. (2015). Bendamustine and rituximab combination is safe and effective as salvage regimen in Waldenström macroglobulinemia. *Leukemia & lymphoma*, 56(9): 2637–2642.
- The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. (1997). A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, 89(11): 3909–3918.
- Treon, S.P., Agus, T.B., Link, B., Rodrigues, G., Molina, A., Lacy, M.Q., Fisher, D.C., Emmanouilides, C., Richards, A.I., Clark, B., Lucas, M.S., Schlossman, R., Schenkein, D., Lin, B., Kimby, E., Anderson, K.C., Byrd, J.C. (2001). CD20-directed antibody-mediated immunotherapy induces responses and facilitates hematologic recovery in patients with Waldenstrom's macroglobulinemia. *Journal of immunotherapy*, 24(3): 272–279.
- Treon, S.P., Branagan, A.R., Hunter, Z., Santos, D., Tournhilac, O., Anderson, K.C. (2004). Paradoxical increases in serum IgM and viscosity levels following rituximab in Waldenstrom's macroglobulinemia. *Annals of oncology*, 15(10):1481–1483.
- Treon, S.P., Hunter, Z.R., Aggarwal, A., Ewen, E.P., Masota, S., Lee, C., Santos, D.D., Hatjiharissi, E., Xu, L., Leleu, X., Tournilhac, O., Patterson, C.J., Manning, R., Branagan, A.R., Morton, C.C. (2006). Characterization of familial Waldenstrom's macroglobulinemia. *Annals of oncology*, 17(3):488–494.

- Treon, S.P., Branagan, A.R., Ioakimidis, L., Soumerai, J.D., Patterson, C.J., Turnbull, B., Wasi, P., Emmanouilides, C., Frankel, S.R., Lister, A., Morel, P., Matous, J., Gregory, S.A., Kimby, E. (2009a). Long-term outcomes to fludarabine and rituximab in Waldenstrom macroglobulinemia. *Blood*, 113(16): 3673–3678.
- Treon, S.P., Ioakimidis, L., Soumerai, J.D., Patterson, C.J., Sheehy, P., Nelson, M., Willen, M., Matous, J., Mattern, J. 2nd, Diener, J.G., Keogh, G.P., Myers, T.J., Boral, A., Birner, A., Esseltine, D.L., Ghobrial, I.M. (2009b). Primary therapy of Waldenström macroglobulinemia with bortezomib, dexamethasone, and rituximab: WMCTG clinical trial 05-180. *Journal of Clinical Oncology*, 27(23): 3830–3835.
- Treon, S.P., Hanzis, C., Manning, R.J., Ioakimidis, L., Patterson, C.J., Hunter, Z.R., Sheehy, P., Turnbull, B. (2011). Maintenance Rituximab is associated with improved clinical outcome in rituximab naïve patients with Waldenstrom Macroglobulinaemia who respond to a rituximab-containing regimen. *British Journal of Haematology*, 154(3): 357–362.
- Treon, S.P., Tripsas, C.K., Meid, K., Kanan, S., Sheehy, P., Chuma, S., Xu, L., Cao, Y., Yang, G., Liu, X., Patterson, C.J., Warren, D., Hunter, Z.R., Turnbull, B., Ghobrial, I.M., Castillo, J.J. (2014). Carfilzomib, rituximab and dexamethasone (CaRD) is active and offers a neuropathy-sparing approach for proteasome-inhibitor based therapy in Waldenstrom’s macroglobulinemia. *Blood*, 124(4): 503–510.
- Ujjani, C., Cheson, B. (2011). Efficacy of bendamustine in rituximab-refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: review of a pivotal trial. *Future oncology*, 7(1): 9–14.
- Unruh, T.L., Zuccolo, J., Beers, S.A., Kanevets, U., Shi, Y., Deans, J.P. (2010). Therapeutic (high) doses of rituximab activate calcium mobilization and inhibit B-cell growth via an unusual mechanism triggered independently of both CD20 and Fcγ receptors. *Journal of immunotherapy*, 33(1): 30–39.
- Uppenkamp, M., Feller, A.C. (2002). Classification of malignant lymphoma. *Onkology research and treatment*, 25(6): 563–570.
- Urban, D., Mayerl, J. (2011). Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung, Verlag für Sozialwissenschaften, Springer, 4. Aufl., Wiesbaden. ISBN 978-3-531-93114-2
- Urban, D., Mayerl, J. (2011): Regressionsanalyse: Theorie, Technik und Anwendung. Wiesbaden: VS Verlag für Sozialwissenschaften, 4. Aufl.
- Ureshino, H., Nishioka, A., Kojima, K., Suzuki, M., Kizuka, H., Sano, H., Shindo, T., Kubota, Y., Ando, T., Kimura, S. (2016). Rituximab-induced Acute Thrombocytopenia in High Tumor Burden Follicular Lymphoma. *Internal Medicine*, 55(15): 2061–2064.
- van Oers, M.H., Klasa, R., Marcus, R.E., Wolf, M., Kimby, E., Gascoyne, R.D., Jack, A., Van't Veer, M., Vranovsky, A., Holte, H., van Glabbeke, M., Teodorovic, I.,

- Rozewicz, C., Hagenbeek, A. (2006). Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: Results of a prospective randomized phase 3 intergroup trial. *Blood*, 108(10): 3295–3301.
- Vécsei, P.V., Kircher, K., Egger, S., Bettelheim, H.C. (1996). Color Doppler ultrasound investigation of the therapeutic effect of plasmapheresis on a lymphoplasmacytoid lymphoma (immunocytoma): A case of central retinal artery occlusion. *Annals of Hematology*, 73(1): 29–32.
- Wang, H., Chen, Y., Li, F., Delasalle, K., Wang, J., Alexanian, R., Kwak, L., Rustveld, L., Du, X.L., Wang, M. (2012). Temporal and geographic variations of Waldenstrom macroglobulinemia incidence: A large population-based study. *Cancer*, 118(15): 3793–3800.
- Weber, D., Treon, S.P., Emmanouilides, C., Branagan, A.R., Byrd, J.C., Bladé, J., Kimby, E. (2003). Uniform response criteria in Waldenstrom's macroglobulinemia: Consensus panel recommendations from the Second International Workshop on Waldenstrom's Macroglobulinemia. *Seminars in Oncology*, 30(2): 127–131.
- Weide, R. (2008). Bendamustine HCL for the treatment of relapsed indolent non-Hodgkin's lymphoma. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 4(4): 727–732.
- Weidner, A.S., Panarelli, N.C., Geyer, J.T., Bhavsar, E.B., Furman, R.R., Leonard, J.P., Jessurun, J., Yantiss, R.K. (2015). Idelalisib-associated Colitis: Histologic Findings in 14 Patients. *The American journal of surgical pathology*, 39(12): 1661–7.
- Weiner, G.J. (2010). Rituximab: Mechanism of action. *Seminars in Hematology*, 47(2): 115–123.
- Wilcoxon, F. (1945). Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin*, 1(6), pp.80–83.
- Witzens-Harig, M., Foá, R., Di Rocco, A., van Hazel, G., Chamone, D.F., Rowe, J.M., Arcaini, L., Poddubnaya, I., Ho, A.D., Ivanova, V., Vranovsky, A., Thurley, D., Oertel, S. (2014). Maintenance with rituximab is safe and not associated with severe or uncommon infections in patients with follicular lymphoma: results from the phase IIIb MAXIMA study. *Annals of Hematology*, 93(10): 1717–1724.
- Yared, J., Kimball, A., Baer, M.R., Bahrain, H., Auerbach, M. (2013). Rituximab maintenance therapy until progression after rituximab and chemotherapy induction in patients with follicular lymphoma. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia*, 13(3): 253–257.
- Yutaka, T., Ito, S., Ohigashi, H., Naohiro, M., Shimono, J., Souichi, S., Teshima, T. (2015). Sustained CD4 and CD8 lymphopenia after rituximab maintenance therapy following bendamustine and rituximab combination therapy for lymphoma. *Leukemia & Lymphoma*, 56(11): 3216–3218.

- Zelenetz, A.D., Abramson, J.S., Advani, R.H., Andreadis, C.B., Bartlett, N., Bellam, N., Byrd, J.C., Czuczman, M.S., Fayad, L.E., Glenn, M.J., Gockerman, J.P., Gordon, L.I., Harris, N.L., Hoppe, R.T., Horwitz, S.M., Kelsey, C.R., Kim, Y.H., LaCasce, A.S., Nademanee, A., Porcu, P., Press, O., Pro, B., Reddy, N., Sokol, L., Swinnen, L.J., Tsien, C., Vose, J.M., Wierda, W.G., Yahalom, J., Zafar, N. (2011). Non-Hodgkin's Lymphomas. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 9(5): 484–560.
- Zinzani, P.L., Magagnoli, M., Bendandi, M., Gherlinzoni, F., Orcioni, G.F., Cellini, C., Stefoni, V., Pileri, S.A., Tura, S. (2000). Efficacy of fludarabine and mitoxantrone (FN) combination regimen in untreated indolent non-Hodgkin's lymphomas. *Annals of Oncology*, 11(3): 363–365.

Studiendurchführung und Erklärung zur Dissertation

Zu Beginn der Datensammlung für diese Arbeit, die Anfang 2009 begann, erfolgte zuerst die Vermittlung wichtiger Regeln zur studienkonformen Dokumentation.

Zur Überprüfung wichtiger Informationen auf Korrektheit und Plausibilität, die insbesondere zur Bestimmung des Remissionssatus von Interesse waren, standen die Daten der Patienten wie Arztbriefe mit Laboren, Histologien und Bildgebungen zur Verfügung. Zudem bestand Kontakt zu den jeweiligen Zentren, bei denen fehlende Patientendaten angefordert und evaluiert werden konnten.

Für jeden einzelnen Patienten des Auswertungszeitraumes wurden die Remissionen ausgewertet. Hierfür wurden mit Hilfe des Studienprotokolls Version 1.2 (basierend auf indolente NHL) und wissenschaftlicher Artikel die Remissionskriterien speziell für den Morbus Waldenström zusammengestellt. Als Aufgaben in der Studiengruppe wurden bezüglich aller NHL-Patienten die SAEs und AEs aus den Melde- und Dokumentationsböden in elektronische Form überführt und ausgezählt. Zusätzlich wurden alle Hämatotoxizitäten ab Randomisation für jeden Patienten in allen erreichten Zyklen bzw. Nachbeobachtungen ausgezählt. Daneben wurden fehlende Arztbriefe mit den dazugehörigen Labordaten und Bildgebungen angefordert, die für die Waldenström-Patienten von Interesse waren. Die entsprechenden Zentren wurden auf Fehlerangaben oder fehlenden Angaben hingewiesen bzw. um Verbesserungen und Nachtragungen gebeten. Hierzu wurden Anforderungslisten „Quiries“ angefertigt und von den Mitarbeiterinnen der Studiengruppe überprüft und an die entsprechenden Zentren geschickt.

Die entsprechenden Daten wie Patientencharakteristika und die graphische Darstellung der Laborverläufe wurden anschließend herausgearbeitet und angefertigt. Für die Überlebensparameter wurden der jeweilige Zeitraum unter Zuhilfenahme der Arztbriefe und Verlaufsberichte der Patienten bestimmt und die graphische Darstellung und Berechnung der jeweiligen p-Werte und Konfidenzintervalle durchgeführt. Diese und weitere Berechnungen wurden von einer Statistikerin überprüft bzw. korrigiert. Weiter wurde mir einmal die Teilnahme an einem Monitoring in Frankfurt ermöglicht. Außerdem wurden 6 verschiedene lehrreiche Fortbildungen besucht.

„Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.“

Ort, Datum

Unterschrift

Danksagung

An erster Stelle gilt mein Dank meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Mathias Rummel, Leiter des Schwerpunktes Hämatologie und der Studiengruppe indolente Lymphome, der mir nicht nur das Thema für diese Arbeit überlassen hat, sondern mich auch über den gesamten Schaffungsprozess dieser Arbeit hinweg mit seiner konstruktiven Kritik und Expertise unterstützt hat.

Meinen besonderen Dank möchte ich Herrn Jürgen Barth, Studienkoordinator der StiL, aussprechen für seine wundervolle Begleitung und große Hilfe durch die gesamte Arbeit. Einen riesen Dank dafür, dass er mich bei allen neuen Versuchen der Datenauszahlung/-bearbeitung geduldig begleitete sowie für seinen fachlichen Rat. Ebenso gilt mein Dank allen Mitarbeitern der gesamten Abteilung, die mir bei Fragen und Schwierigkeiten stets zur Seite standen.

Ich danke der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik der JLU-Gießen und der Abteilung für Medizinische Statistik der medizinischen Fakultät Mannheim für ihre statistische Betreuung, insbesondere für die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten und der Einweisung in die Statistik und in den angewandten Methoden.

Nicht vergessen möchte ich an dieser Stelle meine Familie, insbesondere meinen Eltern und meinem Ehemann, die mich in jeder erdenklichen Weise unterstützt haben.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAUFENBERGRING 15
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

**DAS VORLIEGENDE WERK IST KEINE ÖFFENTLICHE PUBLIKATION
BESTIMMT NUR FÜR INTERNE ZWECKE - OHNE ISBN**

VVB Nr.: 6685